

Strokovni članek / Original article

ZDRAVLJENJE PRIROJENE PRESNOVNE BOLEZNI: PRIMER PREHRANSKEGA IN ENCIMSKEGA NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA

TREATMENT OF CONGENITAL METABOLIC DISEASE: AN EXAMPLE OF NUTRITIONAL AND ENZYMATIC TREATMENT

M. Žerjav Tanšek, N. Bratanič, N. Bratina, P. Kotnik, T. Battelino

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni. Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo zdravljenje dveh redkih bolezni: glikogenoze tipa Ia in mukopolisaharidoze tipa II. V prvem primeru zdravimo z dietnimi ukrepi in natančnim laboratorijskim vodenjem bolezni, mukopolisaharidozo pa zdravimo z encimskim nadomestnim zdravljenjem. Zahtevnost in kroničnost obeh bolezni zahtevata dobro usklajeno delo medicinskih sester in zdravnikov in pomembno vplivata na potek zdravljenja. **Ključne besede:** glikogenoza tipa Ia, mukopolisaharidoza tipa II, zdravljenje.

ABSTRACT

Glycogen storage disease type Ia and mucopolysaccharidosis type II are rare diseases with very different therapeutic approaches. Current therapy for the glycogen storage disease is focused upon the correction of biochemical abnormalities with the dietary interventions. Mucopolysaccharidosis is treated with enzyme replacement therapy. The chronic nature and the complexity of the both diseases is indicating a well organized team of the pediatricians and nursing staff to reach the treatment goals.

Key words: glycogen storage disease type Ia, mucopolysaccharidosis type II, therapy.

UVOD

Čeprav je zdravljenje redkih genetskih bolezni zelo omejeno, pri zdravljenju prirojenih presnovnih bolezni v zadnjem času dosegamo opazen napredek. Med prirojene presnovne bolezni uvrščamo tudi glikogenozo tipa Ia in mukopolisaharidozo tipa II

(MPS II). Raziskovanje in poznavanje presnovnih sprememb, ki jih povzroča glikogenoza, sta v zadnjih desetletjih dokazala pomembnost in učinkovitost prehranskih prilagoditev ter uživanja prehranskih dodatkov, s katerimi lahko v veliki meri popravimo presnovno neravnovesje ter zmanjšamo akutne in pozne posledice bolezni. V primeru lizo-

somske bolezni kopičenja MPS II je izdelava nadomestnega encima z genetskim inženiringom omogočila uvedbo zdravljenja z zdravili, medtem ko je bila do tedaj edina možnost presaditev krivotvornih matičnih celic. V prispevku natančneje predstavljamo zdravljenje obeh bolezni.

PREHRANSKO ZDRAVLJENJE GLIKOGENOZE TIPA Ia

Glavni klinični značilnosti jetrnih oblik glikogenoz sta hipoglikemija in hepatomegalija. Glikogen se kot glavna oblika skladiščenja glukoze v največji količini nahaja v jetrih, v mišicah pa je prisoten kot energijski vir za aerobno delo. Skupno pojavnost vseh oblik glikogenoze ocenjujejo na 1/20.000, pojavnost glikogenoze tipa Ia pa na 1/100.000 živorojenih otrok (1).

Glikogen nastaja iz UDP-glukoze s pomočjo encima glikogen sintetaze in razvejitvenega encima, njegov nastanek pa spodbuja inzulin. Razgradnja glikogena poteka z glikogenolizo, ki sprva s fosforilazo vodi do glukoze-1-fosfata, ta presnovek pa se v jetrih in ledvicah pretvori v glukozo-6-fosfat in naprej v glukozo. Vzrok glikogenoze tipa Ia je pomanjkanje encima glukoza 6-fosfataze, ki v zdravem organizmu omogoča sproščanje proste glukoze iz glukoze-6-fosfata. Bolezen se deduje avtosomno recesivno. Zaradi encimske motnje se glukoza, nastala v procesu glikogenolize in glukoneogeneze, ne sprošča, kar povzroča primanjkljaj krvnega sladkorja in posledično hipoglikemijo. Ob tem se tudi ne aktivira ketogeneza, ki bi premostila primanjkljaj glukoze, podobno kot pri stradanju. Zaradi omejenega nastajanja proste glukoze se glukoza-6-fosfat prednostno usmeri v presnovno pot, v kateri nastajata laktat in piruvat. Pri bolnikih zato že nekaj ur po obroku ugotavljamo povišanje vrednosti laktata, kar vodi v laktacidozo. Presnovi fruktoze (sadje, namizni sladkor) in galaktoze (npr. v mleku) se pridružujeta presnovi glukoze-6-fosfata, kar ob zaužitju obeh sladkorjev prav tako vodi v smer nastajanja laktata. Večje količine laktata v telesnih tekočinah se delno nadalje presnavljajo v

acetil CoA, ki preko malonil CoA spodbuja lipogenezo, ki je pri glikogenozii tipa Ia vzrok hiperlipidemije (2). Osnovni biokemijski kazalniki uspešnosti presnovnega vodenja te oblike glikogenoze so dnevne vrednosti krvnega sladkorja, laktata in maščob ter prisotnost metabolne acidoze. Če uspešno optimalno preskrbljenost telesa z glukozo zagotoviti čez cel dan brez pojava hipoglikemije, so vrednosti biokemijskih kazalnikov v normalnem območju, v nasprotnem primeru pa so povišane.

Pomanjkanje proste glukoze pri bolniku zahteva neprestano dovajanje vira glukoze s hrano. Pri otroku potrebo po vnosu ogljikovih hidratov oz. glukoze količinsko opredelimo s teoretičnim izračunom proizvodnje glukoze v telesu (okvirno 8–9 mg glukoze/kg telesne teže/minuto pri dojenčku), ki se s starostjo zmanjšuje (3).

Cilji prehranskega zdravljenja

V obdobju novorojenčka in dojenčka so potrebni pogosti in redni obroki z zadostno vsebnostjo ogljikovih hidratov. Najbolj primerno je materino mleko ali mlečna formula z nizko vsebnostjo laktoze in brez dodane saharoze, ki je sprva obogatena z maltodekstrinom, kasneje pa s škrobom do deleža 6 %. V prvih mesecih življenja so potrebni redni obroki na 2–3 ure, ob prenizki vrednosti krvnega sladkorja pa po potrebi dodajamo glukozo. Če je vrednost krvnega sladkorja nizka že pred naslednjim hranjenjem ali otrok hrano zavrača, uvedemo hranjenje po sondi (4). Hranjenje po nazogastrični sondi z mlečno formulo in z možnostjo dodatka glukoze ali glukoznih polimerov priporočamo že od postavitve diagnoze, in sicer predvsem ponoči, saj s tem preprečujemo predolge presledke med obroki, ki bi lahko vodili v simptomatsko hipoglikemijo. Če je potrebno nočno kontinuirano hranjenje po sondi, naj otrok prvi jutranji obrok dobi najkasneje v 30 minutah po prekinutvi hranjenja po sondi. Večje sistematične raziskave, ki bi odgovorila na vprašanje, ali je dolgoročno bolj uspešno zdravljenje s pogostimi obroki škroba ali morda kontinuirano hranjenje po sondi, ni (5, 6).

Surov koruzni škrob naj bi v prehrano uvedli pri starosti 1 leto, redkeje prej, saj takrat pričakujemo zadostno aktivnost pankreatične amilaze, ki razgrajuje škrob. Škrob je vir počasi sproščujoče glukoze in omogoči, da presledke med obroki podaljšamo na 3–6 ur. Za majhnega otroka je priporočen odmerek 1–1,5 g/kg telesne teže na 4 ure. Glukoze ne smemo dodajati, ker nastala hiperinzulinemija zmanjša prednost podaljšanega učinka škroba. Škrob lahko vmešamo v mleko ali jogurt brez laktoze.

Ob uvajanju mešane prehrane v obroke vključimo tudi kompleksne ogljikove hidrate v obliki riža, pšeničnih proizvodov (testenine), tapioke in stročnic, pri čemer jih skuhamo le delno (»al dente«). Na ta način lahko zmanjšamo dodajanje surovega škroba. Zaradi velike količine ogljikovih hidratov v prehrani moramo izdelati natančen prehranski načrt, s katerim zagotovimo, da otrok zaužije vsa potrebna esencialna hranila in dovolj beljakovin. Priporočeno kalorično razmerje med ogljikovimi hidrati, beljakovinami in maščobami je 60–65% : 10–15% : 30–20%. Tudi prevelik vnos ogljikovih hidratov ni zaželen, saj poveča nagnjenost k hipoglikemiji pred obroki.

V prehranski obravnavi glikogenoze iz prehrane izločimo saharozo in glukozo (razen v sadju), ker pospešujeta nastajanje laktata. Ob mešani prehrani omejimo tudi količino laktoze, in sicer do količine, ki je v 0,5 litra mleka dnevno.

Med morebitno boleznijo (npr. okužba, poškodba) je potrebno odločno in hitro ukrepanje, saj se toleranca za stradanje v tem primeru močno zmanjša. Starše poučimo o pomembnosti zadostnega in kontinuiranega energijskega vnosa in jih opremimo z ustreznimi dietnimi navodili. Presnovno iztiranje s hipoglikemijo lahko celo ogrozi bolnikovo življenje.

Ali je dieta ustrezna, ugotavljamo s spremljanjem vrednosti krvnega sladkorja, laktata, maščob in urata v krvi. Cilj dobro vodenega dietnega zdravljenja so čim bolj normalne vrednosti biokemijskih izvidov. Slabo urejena bolezen je povezana z večjo pojavnostjo dolgoročnih zapletov bolezni, kot so adenomi jeter z nevarnostjo razvoja jetrnoceličnega

karcinoma, okvara ledvične funkcije vse do ledvične odpovedi, enteropatija, osteopenija, anemija, nizka rast in pljučna hipertenzija (2).

Primer zdravljenje glikogenoze tipa Ia

Pri štirimesečnem dečku so v bolnišnici v Beogradu ob okužbi ugotovili hipoglikemijo in hepatomegalijo. Glede na biokemijske izvide, ki so pokazali laktacidemijo in izrazito hipertrigliceridemijo, so postavili klinično diagnozo glikogenoze tipa Ia. Dečka smo na Pediatrični kliniki v Ljubljani pregledali pri starosti eno leto in ugotovili izrazito hepatomegalijo, zastoj rasti, distrofijo in gibalni razvojni zaostanek. Laboratorijski izvidi so pokazali slabo prehransko zdravljenje bolezni z izrazitima laktacidozo in hiperlipidemijo. Z genetskimi preiskavami smo potrdili glikogenozo tipa Ia. Starši so prejeli ustrezna in natančna prehranska navodila s predvidenimi jedilniki. Povečali smo odmerke surovega koruznega škroba in energijski vnos ter natančneje določili ure obrokov. Uporabili smo metodo kontinuiranega merjenja krvnega sladkorja s podkožnim senzorjem in dodatno merjenje laktata v krvi za oceno ustreznosti prehranskega vodenja. Z dodatnimi prilagoditvami jedilnika se je dečkovo presnovno stanje postopno izboljšalo: pridobil je na telesni teži in rasti, gibalno je napredoval in postal tudi bolj dejaven. Pri vodenju te redke bolezni je zelo pomembno usklajeno delovanje zdravnika, dietetika in drugega medicinskega osebja

ENCIMSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE MUKOPOLISAHARIDOZE TIPa II

Lizosomske bolezni so velika skupina prirojenih presnovnih motenj. So posledica pomanjkanja encimske aktivnosti specifičnih lizosomskih encimov in združujejo več kot 50 različnih bolezenskih stanj. Pomanjkanje encimske aktivnosti vodi v lizosomsko kopičenje nerazgrajenih snovi, ki bi se v zdravi celici praviloma presnovile.

Lizosomske bolezni kopičenja razdelimo v več skupin glede na vrsto snovi, ki se kopiči (Tabela 1) (7). Večinoma se dedujejo avtosomno recesivno, skupna pojavnost pa je 1/8000 živorojenih (8). Glede na naravo kopičenja so klinično prizadeti predvsem parenhimski organi (jetra, vranica, ledvice, pljuča, srce), kosti ter centralno in periferno živčevje.

Tabela 1. Skupine lizosomskih bolezni (glede na vrsto snovi, ki se odlaga v celici).

Table 1. Types of lysosomal disorders (according to the metabolite deposited in the cell).

mukopolisaharidoze (tipov I–VII)
glikoproteinoze (fukozidoza, manozidoza, sialidoza idr.)
sfingolipidoze (Fabryjeva bolezen, Gaucherjeva bolezen, gangliozidoza idr.)
ostale lipidoze (Niemann-Pickova bolezen tipa C, Wolmanova bolezen idr.)
glikogenoza tipa II (Pompejeva bolezen)
multipla encimsko pomanjkanje (galaktosialidoza, pomanjkanje multiplih sulfatidaz, mukolipidoze idr.)
lizosomske transportne motnje (npr. cistinoza)
ostale bolezni lizosomskih beljakovin (npr. Danonova bolezen)

Lizosom je citoplazemski organel celice, ki opravlja transportno, presnovno in sekretorno dejavnost. Številnimi encimi, ki jih lizosom vsebuje, so sposobni razgraditi biološke makromolekule. Lizosomi so hitro spreminjajoči se organeli, ki se obnavljajo z novo nastalimi sestavnimi deli, ki prihajajo iz drugih celičnih organelov. Pri tem transport snovi do lizosoma usmerjajo receptorji manoza 6-fosfat (M6P) (9). Tudi lizosomski encimi vstopajo v organele preko prepoznavnega sistema M6P lizosomskih označevalcev in se zberejo v vezikle, ki sprva predstavljajo prelizosomalne endosome, kasneje s pridružitvijo ostalih beljakovin pa zrele lizosome. Lizosomski encimi so sposobni razgraditi praktično vsako makromolekulo, ostanki pa se porabijo v celici ali se iz nje izločijo. Izločanje in privzem lizosomskih encimov v lizosom sta normalna fiziološka pojava (10). Vsaka napaka v proteolitičnem procesu lizosoma ali vsako pomanjkanje lizosomskih encimov, njihovih aktivatorjev ali transporterjev je lahko posledica mutacije v odgovarjajočem genu,

ki kodira te lizosomske beljakovine, in vodi v bolezen (1).

Ideja o možnosti encimskega nadomestnega zdravljenja se je porodila, ko so raziskovalci ugotovili, da so celice sposobne sprejemati lizosomske encime z endocitozo (11). Zgodbo je zapletlo dejstvo, da za privzem encima v celico ni dovolj le lizosomski encim sam, ampak mora imeti specifičen signal, ki mu dovoljuje vstop v lizosom. Številni znanstveniki so nato postopno odkrivali biokemijsko naravo procesa in potrdili, da gre za fosforilirani sladkor, kasneje opredeljen kot M6P-prepoznavni signal, ki ima svoje receptorje tudi na lizosomu (12). Samo s to modifikacijo lahko vstopajo encimi na mesto svojega delovanja. To odkritje je bilo ključno za kasnejši razvoj encimskega nadomestnega zdravljenja (ENZ).

Mukopolisaharidoza tip II

MPS II ali Hunterjeva bolezen je na kromosom X vezana recesivna bolezen, za katero je značilna zmanjšana aktivnost encima alfa-L-iduronat sulfataze. Zaradi kopičenja heparan in dermatan sulfata v lizosomih so prizadeti notranji organi, okostje in vezivno tkivo ter v različnem obsegu tudi živčevje. V Tabeli 5 prikazujemo najpogostejše klinične značilnosti bolnikov in njihovo pogostost (13). Povprečno starost ob pojavu simptomov ocenjujejo na 18 mesecev, medtem ko je povprečna starost ob postavitvi diagnoze 6 let (14).

Tudi pri MPS II je razpon resnosti bolezenskih znakov zelo širok. Pri najtežjih oblikah bolezni se bolezenski znaki pojavijo zgodaj (v 86 % pred starostjo 2 leti in pol) in vključujejo duševno zaostalost z zastojem v razvoju govora, upočasnen gibalni razvoj in hude vedenjske motnje. Sliko nevrodegeneracije najpogosteje ugotavljamo med 4. in 10. letom starosti. Pri bolnikih z blago obliko bolezni je duševna zaostalost prisotna le v 11 %, vodilni znaki bolezni pa so kostne in sklepne spremembe ter hepatosplenomegalija (14).

Tabela 2. Pogostost kliničnih znakov pri 82 bolnikih z MPS tipa II, vključenih v raziskavo, in pri 77 bolnikih iz Južne Amerike. Simptomi se pojavijo med 2. in 7. letom starosti (13, 14).

Table 2. Prevalence of clinical signs in 82 subjects with MPS type II included into the present study and in 77 subjects from South America. Symptoms start to present between ages 2 and 7 years (13, 14).

Klinična značilnost	Pogostost (%)
kifoskolioza/skolioza	39
spremembe srčnih zaklopk	53
kontraktуре sklepov	87
povečane nebnice/adenoidea	68
povečan jezik	84
povečana jetra, vranica	88
zapora nosu	28
grobe poteze obraza	98
ingvinalna/umbilikalna kila	69
ponavljajoča se vnetja ušes	73
naglušnost	60
obstruktivna apneja v spanju	48
epilepsija	13

Encimsko nadomestno zdravljenje

Rekombinantni encim za zdravljenje Hunterjeve bolezni je idursulfaza (Elaprase®, Shire Human Genetic Therapies), proizvedena z rekombinantno tehnologijo na humani celični liniji fibroblastov.

Prve raziskave o uspešnosti zdravljenja so opravili na 12 bolnikih, ki so ENZ prejeli v obliki infuzije na dva tedna. Ugotovili so pomembno zmanjšanje velikosti jeter in vranice (za 25 % po enem letu), prav tako se je zmanjšalo tudi izločanje glikozaminoglikanov v urinu (za 50 %) (15). Nadaljnje preiskave na večji skupini bolnikov z odmerkom zdravila 0,5 mg/kg telesne teže tedensko ali na dva tedna so pokazale statistično pomembno izboljšanje gibljivosti sklepov in rezultatov testiranja 6-minutne hoje ter stabiliziranje vitalne zmogljivosti (16). Starši otrok tudi pri razvoju in duševno prizadetih otrocih zaznavajo izboljšanje kakovosti življenja, manjše število okužb zgornjih dihal in motenj dihanja, večjo aktivnost in dlje ohranjeno gibljivost (17). Pogostejših alergijskih reakcij ob dajanju zdravila ni bilo, vendar opisujejo primere hudih anafilaktičnih preobčutljivostnih reakcij, ki zahtevajo natančno spremljanje bolnika med dajanjem zdravila, posebej

v prvih treh mesecih zdravljenja. Trenutno priporočamo tedensko zdravljenje z odmerkom 0,5 mg idursulfaze na kg telesne teže v tri- do štiriurni infuziji enkrat tedensko (18).

Podobno kot pri ostalih oblikah ENZ so raziskave pokazale, da lahko večjo uspešnost zdravljenja pričakujemo pri mlajših bolnikih z manj nepovratnimi spremembami. Ker zdravilo ne prestopa možgansko-krvne pregrade in zato ne vpliva na nevrodegeneracijo, okvare centralnega živčevja kljub zdravljenju z ENZ napredujejo. Raziskave o morebitni učinkovitosti ENZ z vbrizganjem neposredno v likvorski prostor hrbtenjače (intratekalno), s čimer bi omogočili delovanje encima tudi v možganih, še potekajo (19).

Tudi za MPS II (kot za vse druge oblike MPS) ne poznamo biološkega označevalca, ki bi ga uporabili kot merilo uspešnosti zdravljenja bolezni. Izločanje glikozaminoglikanov v urin se zmanjša in pri nekaterih bolnikih celo normalizira, vendar pa ne odraža sistemske učinkovitosti ENZ. Ker hudo prizadeti bolniki pogosto težko prenašajo breme vsakotredenskih infuzij, priporočamo ENZ v poskusnem obdobju, nato pa se s starši odločimo o nadaljevanju zdravljenja. V večjih državah, kjer je pot do referenčnega centra za zdravljenje MPS pogosto dolga, je nastala pobuda, da bi z ENZ nadaljevali na domu. To bi bilo mogoče pri starejših otrocih, ki ob uvedbi zdravljenja niso imeli zapletov ali alergijskih reakcij v prvih mesecih. Predpogoja sta dober žilni pristop in organizirana zdravstvena služba, ki bi omogočila ENZ pri bolniku na domu (20).

Encimsko nadomestno zdravljenje MPS II na Pediatrični kliniki v Ljubljani

Zdravljenje pri dečku smo začeli pri 4. letu starosti in ga izvajamo že četrto leto. Akutnih neželenih učinkov zdravljenja ni bilo. V primerjavi s pričakovanim naravnim napredovanjem bolezni ob ENZ opazamo stabilizacijo nekaterih kliničnih znakov:

dečkova splošna gibljivost se ne poslabšuje pomembno, prav tako ne kazalniki dihalnih funkcij. Že v prvih letih zdravljenja ugotavljamo manjšo pogostost okužb dihal in ušes, zmanjšanje velikosti jeter in manj izrazite grobe poteze obraza. Pomembno pa sta se poslabšala duševno stanje in hemodinamsko stanje v srcu zaradi napredovanja sprememb na srčnih zaklopkah. V omenjena organa, možgane in vezivo zaklopk, namreč encim ne vstopa in zato ne vpliva na potek bolezni. Vstop v možgane preprečuje možgansko-krvna pregrada, zaklopk pa encim v infuziji ne doseže zaradi neprekrvljenosti veziva. Glede na veliko finančno breme, povezano z ENZ, natančnega odgovora na vprašanje o smiselnosti nadaljnega zdravljenja pri napredovalem duševnem zaostanku, predvsem ko nastopijo motnje dihanja ali požiranja, še ne poznamo.

LITERATURA

1. The Metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 8th edition, McGraw-Hill: New York, 2001 http://www.ommbid.com/OMM-BID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease.
2. Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Carpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. V: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases. 4th revisited ed, Berlin:Springer Verlag, 2006.
3. Chen YT, Bazzarre CH, Lee MM, Sidbury JB, Coleman RA. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: (Suppl 1): S56-9.
4. Fernandes J, Alaupovic P, Wit JM. Gastric drip feeding in patients with glycogen storage disease type I: its effects on growth and plasma lipids and apolipoproteins. *Pediatr Res* 1989; 2: 327-31.
5. Derks TGJ, Martens DH, Sentenr CP. Dietary treatment of glycogen storage disease type 1a: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? *Mol Genet Metab* 2013; 109(1): 1-2.
6. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2013; 24(4): 329-39.
7. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol* 2005; 128: 413-31.
8. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-6.
9. Ghosh P, Dahms NM, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors: new twists in the tale. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(3): 202-12.
10. Schubert U, Anton LC, Gibbs J, Norbury CC, Yewdell JW, Bennink JR. Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. *Nature*. 2000; 404(6779): 770-4.
11. de Duve C. From cytochromes to lysosomes. *Fed Proc* 1964; 23: 1045-9.
12. Hickman S, Shapiro LJ, Neufeld EF. A recognition marker required for uptake of lysosomal enzyme by cultured fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 57: 55-61.
13. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(3): 267-77.
14. Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Suppl* 2007; 96(455): 63-70.
15. Muenzer J, Lamsa JC, Garcia A, Dacosta J, Garcia J, Treco DA. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a preliminary report. *Acta Paediatr* 2002; 91(Suppl): 98-9.
16. Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8(8): 465-73.
17. Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. Long term,

- open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 2011; 13(2): 95-101.
18. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of rare disease. *Orphanet J Rare Dis*;6:72. (<http://www.orphandis.com/content/6/1/72>)
19. Dickson PI, Chen AH. Intrathecal enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: translating success in animal models to patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(6): 946-55.
20. Bagewadi S, Roberts J, Mercer J et al. Home treatment with Elaprase® and Naglazyme® is safe in patients with mucopolysaccharidosis types II and VI, respectively. *J Inher Metab Dis* 2008; 31: 733-37.

Kontaktna oseba / Contact person

Mag. Mojca Žerjav Tanšek, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI- 1000 Ljubljana

Email: mojca.zerjav-tansek@mf.uni-lj.si

Prispelo / Received: 17. 5. 2014

Sprejeto / Accepted: 20. 5. 2014