

黏多糖贮积症 I 型患儿酶替代治疗一例

邹焱, 连冬梅*, 孙静, 马明圣

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 儿科, 北京 100730

【摘要】 黏多糖贮积症位列我国《第一批罕见病目录》, 可分为11种亚型。黏多糖贮积症 I 型目前治疗方法主要有造血干细胞移植以及酶替代治疗。2020年12月北京协和医院收治了1例黏多糖贮积症 I 型患儿, 在围移植期应用拉罗尼酶进行了酶替代治疗, 这是国内首次将拉罗尼酶用于治疗黏多糖贮积症 I 型的病例。本文介绍了针对该患儿的用药监护, 为今后黏多糖贮积症 I 型患者的酶替代治疗提供参考。

【关键词】 黏多糖贮积症 I 型; 酶替代治疗; 拉罗尼酶

【中图分类号】 R977

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)05-0072-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.014

Enzyme replacement therapy in child with mucopolysaccharidoses I : a case report

ZOU Yao, LIAN Dong-mei*, SUN Jing, MA Ming-sheng

Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Mucopolysaccharidoses is listed in the First Batch of Rare Diseases in China and can be divided into 11 subtypes. To date, the treatment of mucopolysaccharidoses I (MPS-I) mainly relies on hematopoietic stem cell transplantation and enzyme replacement therapy. In December 2020, a child with MPS-I was admitted to Peking Union Medical College Hospital, he received enzyme replacement therapy with Laronidase during perioperative period. It is the first time that Laronidase was used for MPS-I treatment in China. This paper introduced the medication monitoring of the child, so as to shed light on enzyme replacement therapy in patients with MPS-I in the future.

【Key words】 mucopolysaccharidoses I ; enzyme replacement therapy; Laronidase

黏多糖贮积症(mucopolysaccharidoses, MPS)位列我国《第一批罕见病目录》^[1], 由于溶酶体水解酶先天性缺乏, 黏多糖不能完全被降解, 沉积在各种组织和细胞外基质内, 进而导致组织和器官的功能损害, 分为11种亚型^[2]。黏多糖贮积症 I 型(mucopolysaccharidoses I, MPS-I)是由于 α -L-艾杜糖苷酸酶缺乏, 导致皮肤色素和硫酸乙酰肝素储存, 可分为经典型(Huller表型, MPS-I H)、中间型(Huller-Scheie syndrome, MPS-I H-S)和最弱型(Scheie表型, MPS-I S)^[3]。MPS-I 患儿出生后可能存在腹股沟疝和广泛蒙古斑, 半岁后出现脊柱后凸, 1岁左右出现粗陋面容、智力发育落后。随着未完全分解的黏多糖

在心脏、肺脏、骨骼、关节和胃肠等全身脏器和组织的沉淀, 逐渐出现听力和视力损害、关节僵硬和挛缩、肝脾增大等, 常死于心脏和呼吸衰竭^[4]。MPS-I 目前治疗方法主要为造血干细胞移植以及酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT), 其中ERT可以作为单一疗法, 也可用于造血干细胞移植前的辅助疗法, 能够改善患者的代谢指标以及身体功能^[5]。北京协和医院儿科于2020年12月收治了MPS-I H型患儿1例, 静脉输注拉罗尼酶用于造血干细胞移植前的辅助治疗, 这是拉罗尼酶2020年6月在我国批准上市后首次应用于MPS-I型患儿, 现报道如下:

*通信作者: 连冬梅, 硕士研究生, 副主任护师, 研究方向: 儿童慢性病管理、护理教育。E-mail: moses2000@126.com

1 病例介绍

患儿,女,3岁11月,出生后表现语言、智力、运动能力及生长发育落后。6月龄双肋缘外翻,脊柱后凸;1岁10月起膝关节屈曲外翻,并逐渐加重,伴双肘、双肩、双手关节活动受限。目前患儿面容粗陋,前额突出,下颌宽,塌鼻,鼻孔上翻,发际线低,背部散在蒙古斑,双眼角膜混浊,轻度鸡胸,双肋缘外翻。肝肋下3 cm,脾脏肋下3 cm。脊椎椎体鸟嘴样改变,肋骨飘带样改变。身高94 cm,体质量16.4 kg,头围52 cm;头颅磁共振成像显示脑萎缩样改变,双侧大脑半球多发异常信号影。全外显子测序报告IDUA基因突变NM-000203.5c.1490delG,p.Ala498Glnfsx27(纯合,父母携带), α -L-艾杜糖苷酸酶活性0.5 nmol/(ng·h)[正常值27.2~52.0 nmol/(ng·h)],诊断为MPS-I。在完善患儿全身脏器评估的基础上,经多科会诊,决定对该患儿进行ERT,以辅助后期开展造血干细胞移植。

患儿分别于2021年1月8日和15日行2次拉罗尼酶静脉输注,用药前使用解热镇痛药和抗组胺药进行预处理,即输注拉罗尼酶前60 min予布洛芬滴剂3 mL,盐酸西替利嗪滴剂0.5 mL口服。用药过程中严格控制输液速度,以2 U/(kg·h)起,每15 min递增1次,直至最大输注速率32 mL/h并维持至输液完毕。ERT治疗期间及用药结束后24 h内持续用药监护,体温36.3℃~36.9℃,心率97~116次,无创血压98~117/44~66 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),呼吸24~29次,经皮氧饱和度99%~100%,患儿未发生嗜睡或睡眠呼吸暂停,未出现皮肤红疹、瘙痒等。2轮ERT结束后患儿回当地医院继续每周1次ERT治疗,于2021年12月完成造血干细胞移植。现患儿可完成爬行、独坐,行走步态渐稳,关节活动受限程度下降;语言方面可叫“爸爸妈妈”,可有意识称呼物品,但发音仍不清楚;肝脾未继续增大,血常规、肝肾功能均在正常值范围。

2 讨论

2.1 黏多糖贮积症 I 型患者接受酶替代治疗的效果

2.1.1 仅使用酶替代治疗黏多糖贮积症 I 型 ERT目标是通过定期外源性补充重组酶以弥补遗传酶缺

陷,从而预防、改善、稳定或减缓底物累积以及产生的各种症状^[6]。每周静脉输注拉罗尼酶0.58 mg/kg可以降低血浆和尿液中黏多糖代谢底物,改善肝脾肿大和气道梗阻^[3],提高活动耐力和自我照护能力^[7],并一定程度上改善心室肥厚^[5]。英国曼彻斯特圣玛利医院追踪了35例MPS-I患者的ERT效果,发现ERT6个月后患者尿中代谢底物明显降低,并在整个治疗过程中维持较低水平^[8];65%患者心脏瓣膜功能维持稳定,78%患者角膜混浊情况无加重,33%患者视力保持稳定,42%患者视力得到改善。同时,10岁前开始ERT较10岁后开始ERT患者身高、肺活量、6分钟步行试验更接近同龄正常水平,说明ERT开始时间越早,患者获益越大。

2.1.2 酶替代治疗联合造血干细胞移植治疗黏多糖贮积症 I 型 日本1篇报道^[9]中,1对MPS-I H姐妹,姐姐未行ERT于1岁10个月时因反复呼吸道疾病死亡。妹妹在出生后18 d时确诊,34 d启动ERT并持续到8个月大,并于9个月时接受造血干细胞移植,术后5年除轻度骨质疏松和轻度心脏瓣膜疾病外,没有其他MPS-I H症状,提示对MPS-I H患儿早期启动ERT,可以极大延缓疾病躯体症状的进展,并辅助造血干细胞移植成功。

2.2 改进酶替代治疗给药途径

静脉ERT在治疗方面最大限制是无法穿过血脑屏障。外源性酶通过血脑屏障纠正大脑酶缺陷,是改善MPS神经系统表现的主要治疗目标^[6],通过鞘内给药、脑室内给药等方式可尝试跨越血脑屏障。2008年有文献首次报道鞘内ERT^[10]。患者为38岁男性,诊断为MPS-IS,出现脊髓压迫症状。患者连续接受4次鞘内ERT,每次间隔1个月,每次给药量为3 mL(1.74 mg),除了第4次给药时因腰椎穿刺困难导致轻微出血外,无其他并发症发生。治疗后足部麻木感和刺痛感减轻,温度觉和感知觉改善。新西兰奥克兰儿童医院对8例12~50岁有轻度认知障碍的MPS-I患者进行鞘内注射和静脉给药的比较,8例患者随机分为试验组和对照组,试验组除每周接受静脉ERT外,前4个月每月接受1次鞘内ERT,后每3个月接受1次鞘内ERT;第2年试验组和对照组均在静脉ERT的基础上每3个月接受1次鞘内ERT,在12、18以及24个月时,两组患者智力、语言、记忆等评分没有显著下

降,两组之间也没有显著性差异,分析可能与受试对象年龄较大以及观察时间较短有关,现正在进行为期5年的研究^[11]。同时在试验组中,出现的可能与鞘内ERT相关的不良事件包括背部疼痛、头痛、腹股沟疼痛、颈部痉挛、臀部疼痛和一过性视物模糊等,其中包括1例因头痛导致住院时间延长的严重不良事件。明尼苏达大学对1例23岁男性MPS-I H-S患者进行了鞘内ERT,前3个月每月注射1次,后每3个月注射1次,经过24个月的治疗,患者脑白质和胼胝体体积增加,灰质和海马体体积减小,记忆、注意力和学习功能得到改善^[12]。可以看出,目前鞘内ERT相对安全,由于研究对象以及研究时间不一致,对于神经系统的改善作用尚不能得出确切结论,但是不失为一个治疗方向。

2.3 拉罗尼酶用药安全性

拉罗尼酶不良反应多数是轻度的^[13],常见的不良反应包括皮疹、发热、蛛网膜下腔出血、支气管痉挛,在治疗前几周出现较多,可在给药前给予抗组胺药和(或)解热镇痛药(对乙酰氨基酚或布洛芬)。如出现轻度或中度输注相关反应,应使用抗组胺药或解热镇痛药治疗,或将输液速率降至反应发生时的1/4~1/2。除此之外,还可出现严重过敏,甚至导致死亡。1例29岁MPS-I S患者在治疗320周出现呼吸急促、心动过速、全身严重荨麻疹伴瘙痒,使用抗组胺药和类固醇药物无反应,后启动快速脱敏方案。Clarke等^[14]报道了2例患者发生严重不良事件,1例患者在第121次用药时出现中度腹痛、发热、低血压和呕吐,住院治疗好转;另1例患者在第31次用药时出现呼吸困难,补体激活试验阳性,暂停治疗13周,第44次用药后出现缺氧、全身荨麻疹、呼吸道梗阻。Giugliani等^[15]报道了1例4岁女童在第1次输注拉罗尼酶后出现呼吸衰竭并伴有急性支气管哮喘,最终死亡的病例,该患儿在输液前存在感冒症状,在使用退热药后6 h体温降至正常,并开始拉罗尼酶输注,在输注完成后25 min患儿出现呼吸系统症状,6 h后出现呼吸衰竭。

目前国家对罕见病群体非常重视,罕见病患者的药物可及性较之前有了明显提升,罕见病用药安全性、使用方法、治疗效果、局限性以及目前的研究进展成为医务人员和患者共同关注的问题。ERT治疗MPS-I 在国外的应用已十分成熟,但在我国刚刚开

始,望通过本文为今后ERT治疗MPS的用药监护提供参考。

【参考文献】

- [1] 张抒扬. 中国第一批罕见病目录释义[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [2] Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research [J]. J Hum Genet, 2019, 64(2): 127-137.
- [3] Kubaski F, Poswar FDO, Michelin-Tirelli K, et al. Diagnosis of mucopolysaccharidosis type I [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(3):172.
- [4] Zhou J, Lin J, Leung WT, et al. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: incidence, clinical features, diagnosis, and management [J]. Intractable Rare Dis Res, 2020, 9(1): 1-9.
- [5] Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis type I: current treatments, limitations, and prospects for improvement [J]. Biomolecules, 2021, 11(2):189.
- [6] Sato Y, Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidoses [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2):400.
- [7] Chen HH, Sawamoto K, Mason RW, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future [J]. J Hum Genet, 2019, 64(11): 1153-1171.
- [8] Laraway S, Mercer J, Jameson E, et al. Outcomes of long-term treatment with laronidase in patients with mucopolysaccharidosis type I [J]. J Pediatr, 2016, 178: 219-261.
- [9] Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, et al. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type I H: divergent clinical outcomes in two Japanese siblings [J]. Brain Dev, 2019, 41(6):546-550.
- [10] Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(19): 2538-2544.
- [11] Chen AH, Harmatz P, Nestrasil I, et al. Intrathecal enzyme replacement for cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I, a randomized, open-label, controlled pilot study[J]. Mol Genet Metab, 2020, 129(2): 80-90.
- [12] Nestrasil I, Shapiro E, Svatkova A, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy reverses cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I [J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(3): 780-783.
- [13] Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 6: CD009354.
- [14] Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I [J]. Pediatrics, 2009, 123(1): 229-240.
- [15] Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I [J]. Mol Genet Metab, 2009, 96(1): 13-19.