

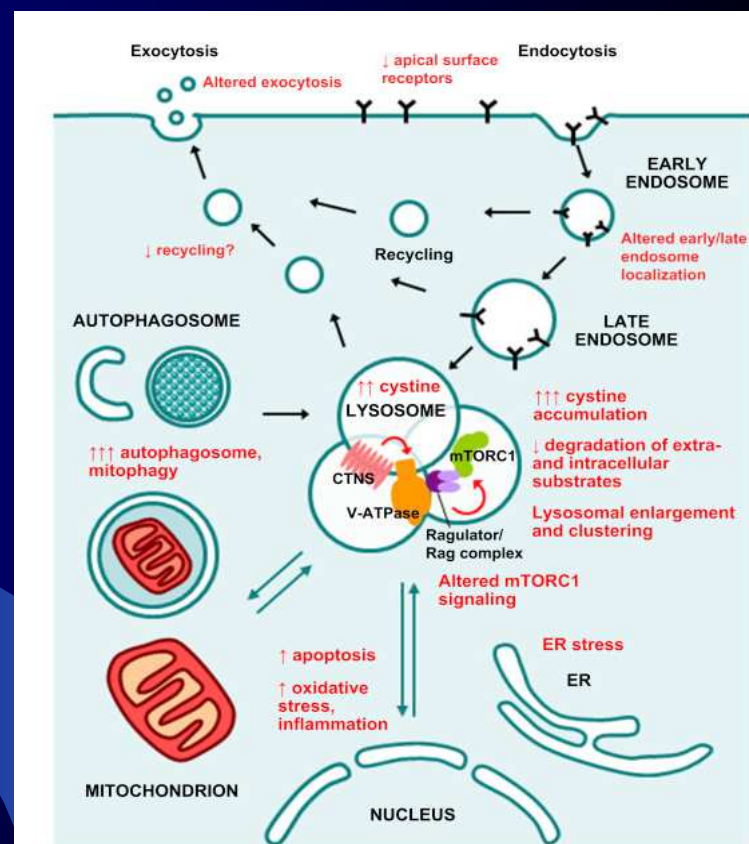
Sytuacja pacjenta z CYSTYNOZĄ w Polsce

Małgorzata Zajączkowska

Klinika Nefrologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Cystynoza to rzadka lizosomalna choroba monogenowa występująca z częstością 1: 100 000- 1: 200 000.

Genem odpowiedzialnym za wystąpienie choroby jest gen (CTNS) kodujący cystynozynę-błonowe białko transportowe lizosomów dla cystyny - zlokalizowany na krótszym ramieniu chromosomu 17. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie



- **Cystyna** jest jednym z przyjmowanych z pokarmem aminokwasów, zawierających siarkę.
- Przyjęta z pokarmem gromadzi się w lizosomach komórek. W wyniku przemian powstają z niej 2 cząsteczki cysteiny, dobrze rozpuszczalnej w wodzie.
- W prawidłowej komórce cystyna i cysteina są przenoszone do cytozolu przez swoje układy transportowe.
- W **cystynozie** zaburzony jest transport cystyny przez błonę lizosomalną. Skutkiem jest kumulacja cystyny w lizosomach większości tkanek i narządów

Nagromadzenie cystyny w lizosomach powoduje zaburzenie procesów oksydacyjnych w komórkach i jej uszkodzenie.

- Cystyna gromadzi się w nadmiarze w komórkach nerek, spojówek, rogówki, soczewki, siatkówki, szpiku kostnego, śledziony, węzłów chłonnych, trzustki, tarczycy, jąder, jajników, komórkach ośrodkowego układu nerwowego i w mięśniach

Postaci kliniczne cystynozy :

- **Niemowlęca (wczesnodziecięca) cystynoza nefropatyczna (MIM: 219800)**
 - 95% przypadków
 - najcięższa z dominującymi objawami **z. Fankoniego** (dysfunkcja cewki proksymalnej) już od drugiego półrocza życia. Schyłkowa niewydolność nerek pomiędzy 6 a 10 r. ż. , wyraźnie zaburzone wzrastanie , zwykle towarzyszą objawy pozanerkowe
- **Młodzieńcza cystynoza nefropatyczna (MIM: 2199000)**
 - 5% przypadków
 - początek zwykle w okresie dojrzewania, cechy łagodnego zespołu Fanconiego, izolowany białkomocz o różnym nasileniu, ok. 30% pacjentów rozwija SNN w 3 dekadzie życia, powolny postęp objawów pozanerkowych, zwykle prawidłowe wzrastanie
- **Cystynoza oczna, nie nefropatyczna, „postać dorosła” (MIM: 219750)**
 - wyłącznie objawy oczne (fotofobia) zwykle w wieku dorosłym

Postać niemowlęca

- Dzieci chore na cystynozę początkowo rozwijają się prawidłowo.
- Pierwsze objawy chorobowe pojawiają się między 3 a 6 miesiącem życia. Są to epizody niewyjaśnionej gorączki, wymioty, utrata łaknienia, gorszy przyrost masy ciała i wysokości oraz objawy wzmożonego pragnienia i wielomoczu.
- Między 6 a 18 miesiącem życia pojawiają się objawy związane z uszkodzeniem kanalików proksymalnych nerek pod postacią zespołu Fanconiego

Cystynoza jest najczęstszą przyczyną wtórnego zespołu Fanconiego u dzieci. Współistnienie cystynozy i zespołu Fanconiego nosi nazwę zespołu Lignac-Fanconiego.

Objawy związane z uszkodzeniem kanalików proksymalnych nerek pod postacią zespołu Fanconiego

- **Aminoacyduria**- pierwszy objaw ZF (klinicznie bezobjawowa)
- **Utrata wodorowęglanów (kwasica cewkowa proksymalna)**- $\downarrow\text{HCO}_3^-$ - wymioty, zaburzenia wzrastania
- **Utrata fosforanów**- hipofosfatemia- krzywica, nefrokalcynoza
- **Hiperkalciuria**- hipokalcemia, krzywica, nefrokalcynoza, kamica
- **Utrata sodu**- hiponatremia
- **Utrata potasu**- hipokaliemia- wiotkość mięśniowa, zaparcia
- **Białkomocz**- głównie drobnocząsteczkowy (RBP, beta2-mikroglobulina, alfa 1-mikroglobulina), w mniejszym stopniu średnio cząsteczkowy (albuminy, transferyna)
- **Glikozuria**- bez znaczenia klinicznego
- **Upośledzona zdolność zagęszczania moczu**- epizody odwodnienia, niewyjaśnione stany gorączkowe
- **Utrata karnityny**- upośledzony rozwój mięśni

Klinicznie wyraża się to upośledzeniem wzrostu, krzywicą (na skutek hipofosfatemii, kwasicy cewkowej i zaburzeń syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), upośledzeniem łaknienia, wymiotami, poliurią, polidypsją (w wyniku defektu zagęszczania moczu), hipotonią i zaparciami stolca (efekt hipokaliemii)

- **W 3 r.ż. pojawiają się** zaburzenia widzenia związane z gromadzeniem się cystyny w komórkach siatkówki, a od 7 r.ż. objawy fotofobii i blefarospazmu z powodu odkładania się kryształów cystyny w rogówce.
- **Pomiędzy 6-10 rokiem życia dochodzi** zwykle do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerko zastępczego.
- **Pozostałe objawy kliniczne** są zróżnicowane , zależne od spichrzania cystyny w narządach i pojawiają się w różnym wieku, m.in.
 - ze strony O.U.N.:**
 - zaburzenia pamięci, opóźnienie rozwoju umysłowego,
 - zaburzenia chodzenia, objawy mózdkowe, objawy piramidowe,
 - zespół rzekomoopuszkowy, padaczka, epizody udaro podobne itp.
 - cukrzyca** (zwykle w wieku 25 lat)
 - niedoczynność tarczycy**
 - hipogonadyzm u chłopców i opóźnione dojrzewanie u dziewcząt**
 - dystalna miopatia, dysfagia i dodatkowo u dorosłych**
 - hepatomegalia,**

Cystynoz-diagnostyka

Objawy kliniczne zespołu Fanconiego pojawiające się w pierwszych miesiącach/latach życia powinny skłonić do diagnostyki w kierunku cystynozy.

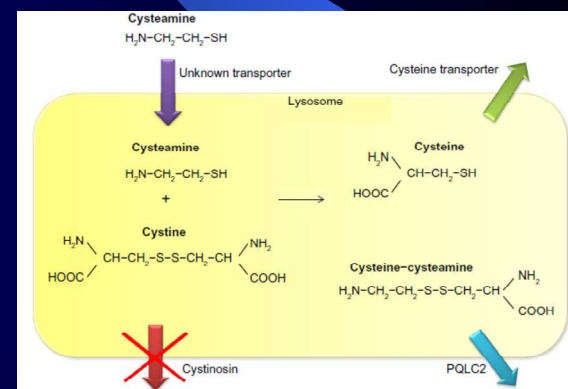
- Oznaczenie poziomu cystyny (hemicystyny) w leukocytach krwi obwodowej- norma $<0,2$ μmol hemicystyny/g białka komórkowego ($<0,2$ nmol hemicystyny/mg białka komórkowego)
 - niemowlęca postać cystynozy zwykle $> 3-5$ μmol hemicystyny/g białka komórkowego ($> 3-5$ nmol hemicystyny/mg białka komórkowego)
- Badanie oczu w lampie szczelinowej- kryształy cystyny obecne dopiero > 2 rż życia !
- Badanie genetyczne, również w diagnostyce prenatalnej (wykrycie mutacji genu *CTNS* możliwe w 95% przypadków)

Leczenie przyczynowe

Celem jest obniżenie stężenia wewnątrzkomórkowego cystyny i zapobieganie dalszemu jej gromadzeniu.

Jedynym dostępnym lekiem o takim działaniu jest **cysteamina**, która swobodnie przechodzi do lizosomów, gdzie łączy się z cystyną. Powstały kompleks jest analogiem lizyny i usuwany jest z lizosomu przez układ transportujący dla lizyny.

- **Cysteamina**- p.o. (Cystagon ®; Procysbi ®)- umożliwia uwalnianie cystyny z lizosomów (poprzez kationowy transporter aminokwasowy PQLC2)
 - opóźnia rozwój ESRD o 6-10 lat (tylko przy wczesnym rozpoczęciu leczenia <1-2 r.ż.)
 - poprawia wzrastanie (tylko przy wczesnym rozpoczęciu leczenia <1-2 r.ż.)
 - spowolnia rozwój większości objawów pozanerkowych (skuteczność również u dorosłych)
- nie leczy objawów zespołu Fanconiego, niepłodności męskiej i nie zapobiega odkładaniu cystyny w rogówce (skuteczna jedynie w leczeniu miejscowym- krople)



Warunkiem powodzenia leczenia jest jak najwcześniejsze jego rozpoczęcie.

Każdy miesiąc wcześniej rozpoczętej podaży cystaminy opóźnia wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek o 14 miesięcy.

Cystynoza-leczenie objawowe

- Leczenie objawów zespołu Fanconiego
 - suplementacja płynów i soli
 - suplementacja potasu
 - suplementacja fosforanów
 - suplementacja dwuwęglanów
 - suplementacja wapnia
 - witamina D (↑wchłaniania P i Ca)
 - ew. suplementacja karnityny
- Leczenie zaburzeń endokrynologicznych (tyroksyna, testosteron, insulina, GH)
- Enzymy trzustkowe
- Leczenie objawowe niewydolności nerek, leczenie nerkozastępcze w tym KTx

Sytuacja pacjentów z cystynozą w Polsce

Aktualne dane epidemiologiczne w Polsce

- Zapadalność jest prawdopodobnie znacznie niższa niż w krajach Europy Zachodniej
- Obecnie znanych jest 13 pacjentów
 - 12 z postacią niemowlęcą
 - 9 dorosłych- wszyscy po KTx (6 ze średnim przeżyciem przeszczepu 15 lat i 3 po powtórным przeszczepieniu)
 - 3 dzieci :6, 8 i 10 l.
 - 1 z postacią młodzieńczą
 - 1 dorosły (od wczesnego dzieciństwa zmienny izolowany białkomocz do wartości subnerczycowych, bez objawów ZF, prawidłowy eGFR, keratopatia- rozpoznanie w 20 r.ż.-(02.2016)
- Liczba przypadków nieujawnionych ?
 - z ostrożnej ekstrapolacji światowych/europejskich danych epidemiologicznych oczekiwana liczba chorych powinna wynosić przynajmniej 30-40 !

Dostęp do terapii przyczynowej

- Cystagon®- rejestracja w USA od 1994 r., w EU od 1997 r. Po tym czasie możliwe było sprowadzanie leku do Polski na import docelowy w ramach procedury MZ
- od 2007 r. lek zarejestrowany w lecznictwie otwartym bez refundacji NFZ- w praktyce z powodów finansowych nieosiągalny dla większości pacjentów (koszt 1,5-4 tys./m-c)
- 2010 r. – wniosek PTNefD do MZ z propozycją programu terapeutycznego finansowanego z budżetu państwa
- Wrzesień 2014 r. obwieszczenie MZ o wprowadzeniu Programu Lekowego dla Wczesnodziecięcej (Niemowlęcej) Postaci Cystynozy Nefropatycznej
- Marzec 2016 r. modyfikacja (uproszczenie) w/w programu na wniosek Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich

Załącznik do decyzji Ministra Zdrowia
nr RZ13072488/26W z dnia 1 lutego 2016
r., zmieniającej decyzję nr R13072488/15W
z dnia 16 czerwca 2014 r.

Załącznik

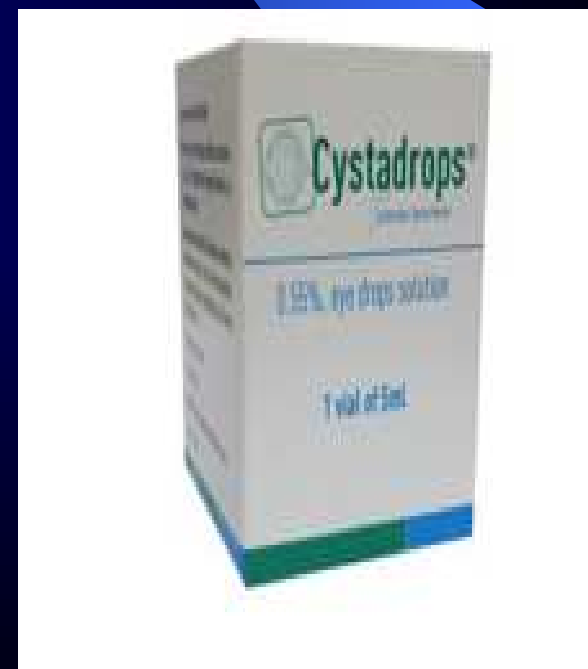
do decyzji Ministra Zdrowia nr RZ13072488/26W z dnia 1 lutego 2016 r. o objęciu refundacją leku Cystagon, cysteamini bilartras, kaps. twarde, 50 mg, 100 kaps., kod EAN: 5909990213665 w ramach programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”.

LECZENIE WCZESNODZIECIEJ POSTACI CYSTYNOZY NEFROPATYCZNEJ (ICD-10 E 72.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. 1. Kryteria kwalifikacji: 1) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej > 2 nmol/mg białka komórkowego; 2) aktualnie lub w wywiadzie choroby tubulopatii (tj. zespół Fanconi-de Toni-Debre) potwierdzające rozpoznanie cystynozy nefropatycznej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 2. Określenie czasu leczenia w programie: Przebieg leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia: 1) wystąpienie nadwrażliwości na cysteaminę lub substancje pomocnicze; 2) wystąpienie objawów nietolerancji na cysteaminę, uniemożliwiające dalsze leczenie; 3) utrata nadwrażliwości na penicyleninę; 4) karmienie piersią; 5) ciąża; 6) rezygnacja pacjenta lub jego opiekunów prawnych; 7) znacząca progresja choroby, pojawiająca się pomimo zastosowanego leczenia.	1. Dawkowanie: Zalecana dawka dobową cysteaminy u dzieci poniżej 12 lat wynosi 1,3 g/m² powierzchni ciała. U pacjentów powyżej 12 lat i o masie ciała powyżej 50 kg zalecaną dawką dobową leku wynosi 2 g. Preparat podaje się doustnie, cztery razy na dobę, w równych dawkach podzielonych co 6h. Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 zalecanej dawki i być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. W przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dopuszcza się zwiększenie w/w dawki leku do nie przekraczającej 1,95 g/m² powierzchni ciała/dobę.	1. Badania przy kwalifikacji: 1) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej; 2) morfologia krwi; 3) stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu, sodu, potasu, chloru, wapnia, magnezu, fosforu, kwasu moczowego, białka całkowitego, albumina, transaminaz (ASAT, ALAT) w surowicy krwi na czczo; 4) stężenie kreatyniny, wapnia, magnezu, fosforu w porannej porcji moczu (nie dotyczy pacjentów z GFR < 60 ml/min/1,73 m² powierzchnii ciała oraz pacjentów po przeszczepie nerek); 5) gazometria krwi żyłnej; 6) analiza moczu; 7) stężenie hormonów TSH, FT4; 8) ocena parametrów rozwojowych: wysokość, masa ciała, powierzchnia ciała; 9) USG jamy brzusznej; 10) konsultacja nefrologiczna z oceną uGFR; 11) konsultacja okulistyczna (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem kontaktowym); 12) konsultacja neurologiczna; 13) konsultacja endokrynologiczna; 14) konsultacja psychologiczna, u starszych dzieci z oceną ilorazu inteligencji; 15) konsultacja pulmonologiczna z badaniem spirometrycznym u pacjentów > 10 r.z.; 16) konsultacja dermatologiczna. 2. Monitorowanie leczenia: 2.1 Raz na 90 dni 1) morfologia krwi; 2) stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu, sodu, potasu, chloru, wapnia, magnezu, fosforu w surowicy krwi na czczo; 3) stężenie kreatyniny, wapnia, magnezu, fosforu w porannej porcji moczu (nie dotyczy pacjentów z GFR < 60 ml/min/1,73 m² powierzchnii ciała oraz pacjentów po przeszczepie nerek); 4) gazometria krwi żyłnej; 5) analiza moczu; 6) masa parametrów rozwojowych: wysokość, masa ciała, powierzchnia ciała; 7) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi

Problemy do rozwiązania

- Nie wszystkie ośrodki leczenia dorosłych podejmują się prowadzenia pacjentów z cystynozą w ramach Programu Lekowego- stąd aktualnie jedynie 6 z 13 pacjentów w tym 2 dzieci, uczestniczy w programie : Lublin (2), Kraków(3) i Wrocław (1) , część nadal „organizuje” Cystagon samodzielnie.
- Brak możliwości leczenia pacjentów z **młodzieńczą cystynozą** nefropatyczną w ramach dotychczasowego Programu Lekowego- trwają prace nad przyłączeniem tej postaci do już działającego programu lekowego.
- Jeszcze brak „oficjalnego” dostępu do kropeł ocznych z cysteaminą, ale aktualnie trwają prace nad włączeniem tego leku do programu lekowego.(w styczniu 2017 Komisja Europejska dopuściła do obrotu w całej UE **Cystadrops** (3,8 mg/ml)



Dostęp do diagnostyki

- Do 2014 r. brak możliwości oznaczenia poziomu hemicystyny w leukocytach w Polsce
 - incydentalne oznaczanie tego parametru w laboratoriach europejskich (Niemcy, Wielka Brytania) dzięki wsparciu finansowemu firmy Orphan Europe)
- Od maja 2014 r. możliwość wykonywania oznaczeń w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Możliwości badania genetycznego w kierunku mutacji genu *CTNS* w Polsce:
 - dotychczas pojedyncze badania dzięki uprzejmości prof. T. Marquardta z Uniwersytetu w Munster
- Obecnie pojawiły się możliwości badania genetycznego w kierunku mutacji genu *CTNS* w Polsce:
 - laboratorium komercyjne NZOZ „Genomed” (W-Wa, ul. Ponczowa 12) proponuje badanie delecji 57kb ze śliny (pow. 5rż) lub z krwi żyłnej. Cena 500 zł. Wynik w ciągu 2 tyg, ale wiadomo, że delecja 57 kb występuje tylko w ok. 50% przypadków.



Pacjent M.G. w wieku 9 lat - obok rówieśnik.

Pacjent M.G. po raz pierwszy został przyjęty do Kliniki Nefrologii DSK w Lublinie w wieku 8 lat z powodu napadu tężyczki

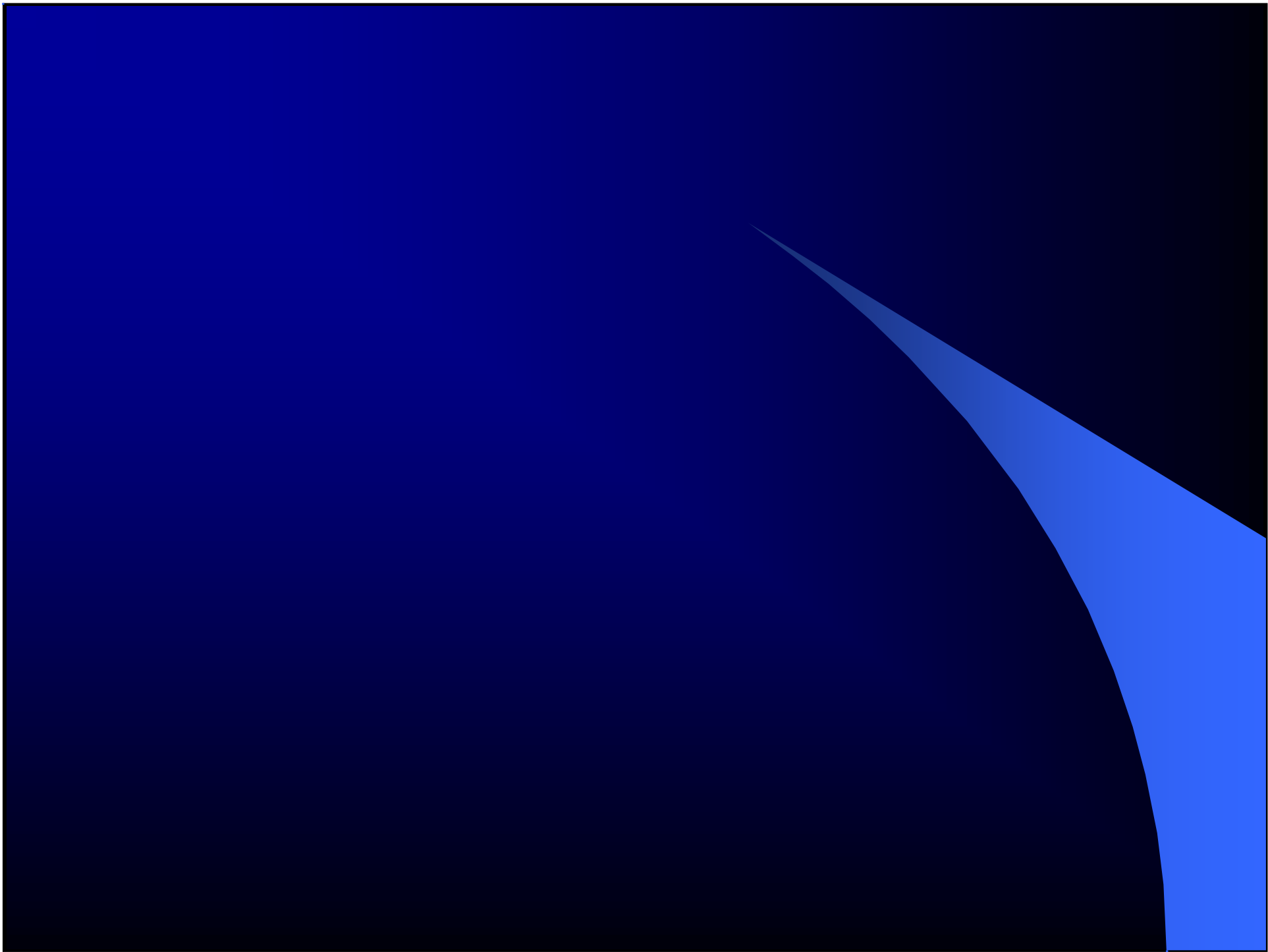
Stwierdzono PChN –4 i obecność kryształów cystyny w rogówce, co pozwoliło sprecyzować rozpoznanie cystynozy i rozpoczęcie leczenia cysteaminą. Został przeszczepiony kilkanaście lat temu.



Siostry Ola i Iza K. Starsza obecnie 8,5 letnia, młodsza 6 lat. U starszej rozpoznanie postawiono w wieku 1,5 roku, młodsza urodziła się już po postawieniu rozpoznania u starszej

Obecnie obie dziewczynki objęte są programem lekowym „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej”.
Rozwój psychofizyczny i czynność nerek prawidłowa

Dziękuję za uwagę.



Zasady przygotowania materiału do oznaczeń hemicystyny w leukocytach krwi obwodowej

- Pobranie 8-10 ml krwi do heparynizowanych probówek (z pomarańczowym korkiem)



- Przesłanie próbek w ciągu 24h w temperaturze pokojowej pocztą kurierską po uprzednim zaanonsowaniu na adres:
 - dr hab. n. med. Ryszard T. Smoleński, Katedra i Zakład Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (pok. 328), ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk
 - tel. 888 838 042; rt.smolenski@gumed.edu.pl

