

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
1. lékařská fakulta

ORL problematika lysosomálních střadacích onemocnění

MUDr. Lenka Murgašová

2024

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Preventivní medicína a epidemiologie

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D., MBA

Školící pracoviště: Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1.LF a UK VFN  
v Praze

Školitel: doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D., MBA

Konzultant: MUDr. Jakub Sikora, Ph.D.

## Obsah

<b>1. Úvod</b> .....	6
1.1 Mukopolysacharidózy .....	6
1.2 Otorinolaryngologická manifestace a celková anestezie u mukopolysacharidóz .....	7
<b>2. Hypotézy a cíle práce</b> .....	9
<b>3. Materiál a metodika</b> .....	10
<b>4. Výsledky</b> .....	11
4.1 Klinická manifestace, zhodnocení přirozeného průběhu onemocnění a charakteristika ORL manifestace v souboru českých pacientů s mukopolysacharidózami (MPS) .....	11
4.2 Popis anesteziologického rizika a komplikovaného zajištění dýchacích cest u pacientů s MPS .....	14
4.3 Histologická studie lymfoepiteliální tkáně odebrané v rámci ORL výkonů u pacientů s MPS.....	16
<b>5. Diskuze</b> .....	18
<b>6. Závěry</b> .....	21
<b>7. Seznam publikací autorky</b> .....	24

## **Abstrakt**

**Úvod:** Postižení v ORL oblasti je u lysosomálních stádacích onemocnění (LSD) časté, přičemž u celé řady nemocných se jedná o první manifestaci onemocnění. Jde především o problematiku otologickou, hypertrofií adenotonzilární tkáně a progresivní obstrukci dýchacích cest. Cílem této práce bylo zhodnotit ORL příznaky a jejich výskyt v průběhu základního onemocnění v souboru českých pacientů s mukopolysacharidózou (MPS), popsat rizika a komplikace spojené s podáním celkové anestezie a komplexně charakterizovat změny v adenotonzilárních tkáních pacientů s MPS.

**Materiál a metody:** Do studií byli zahrnuti pacienti s geneticky potvrzenou formou MPS. V rámci celé skupiny LSD je práce zaměřena na podskupinu mukopolysacharidóz.

**Výsledky:** Publikovali jsme soubor 61 pacientů s různými typy MPS, ve kterém jsme podrobně popsali projevy a chirurgické výkony v ORL oblasti, věk při jejich výskytu a časovou souvislost se stanovením základní diagnózy. Alespoň jeden ORL příznak byl přítomen u 90 % pacientů. Chirurgický výkon v ORL oblasti byl proveden u 57 % pacientů. U třech čtvrtin pacientů se ORL příznaky projeví před stanovením diagnózy MPS. Věkový medián v čase objevení se prvního ORL příznaku byl u všech typů MPS nižší než věkový medián v čase stanovení základní diagnózy. Nejčastější ORL manifestací byla chronická/rekurentní rinosinusitida (77 %), obstrukce horních cest dýchacích (65 %) a porucha sluchu (53 %). Nejčastějším chirurgickým výkonem byla adenotomie (56 %).

U pacienta s MPS II jsme popsali zavedení tracheálního stentu k řešení tracheomalacie. Sepsali jsme doporučení při vedení anestezie u pacientů s MPS.

V histopatologické studii jsme za využití histologických, imunohistochemických, imunofluorescenčních a ultrastrukturálních mikroskopických technik charakterizovali změny adenotonzilárních tkání u pacientů s MPS. Identifikovali jsme nový (imuno)histochemický a ultrastrukturální fenotyp podmíněný lysosomálními stádacími změnami ve specifickém podtypu adenotonzilárních parakortikálních buněk u 8 MPS pacientů. Abnormální buňky byly dobře detekovatelné pomocí protilátky cílící na lysosomální membránový tetraspanin CD63. Tyto CD63 pozitivní stádací vakuoly postrádaly monocytární/makofágový marker CD68.

**Závěr:** Vzhledem k velmi častému výskytu ORL příznaků u pacientů s MPS je pro otorinolaryngologa znalost problematiky MPS důležitá nejen pro včasné rozpoznání nemoci a tím možnost zahájit specifickou terapii ale i v následném sledování a specializované léčbě těchto pacientů. Histopatologické vyšetření odebrané lymfoepiteliální tkáně může vzhledem k typickému nálezu ulehčit diagnostiku a napomoci hodnocení efektu terapie MPS.

## Abstract

**Objective:** Otorhinolaryngological (ENT) symptoms are frequent and often the first signs of lysosomal storage diseases (LSD). The most common are otological problems, adenotonsillar hypertrophy and progressive airway obstruction. The aims of this work were to evaluate ENT symptoms and their occurrence in a group of Czech patients with mucopolysaccharidosis (MPS), to describe the risks and complications associated with administration of general anaesthesia, and to characterize adenotonsillar tissue changes in patients with MPS.

**Methods:** Patients with a genetically confirmed MPS were included in the studies. Within the entire group of LSDs, the work is focused on the subgroup of MPS.

**Results:** We published a study of 61 patients with different MPS types. We described ENT manifestations and surgical procedures in detail. We identified the time relationship between ENT presentation, first ENT procedure and the age at which the MPS diagnosis was established. At least one ENT symptom was present in 90% and ENT surgery was performed in 57% of patients. In three quarters of patients, ENT symptoms appeared before the diagnosis of MPS. The median age at the time of the first ENT symptom was in all MPS subtypes lower than the median age at the time of MPS diagnosis. The most common ENT manifestations were chronic/recurrent rhinosinusitis (77%), upper airway obstruction (65%) and hearing impairment (53%). Adenotomy was the most common surgical procedure (56%).

In MPS II patient, we described the insertion of a tracheal stent to resolve tracheomalacia. We summarized recommendations for managing anaesthesia in MPS patients.

In a histopathological study, we characterized adenotonsillar tissue changes in MPS using histological, immunohistochemical, immunofluorescence and ultrastructural analyses. We identified a new (immuno)histochemical and ultrastructural phenotype of lysosomal storage changes in a specific subtype of adenotonsillar paracortical cells in 8 MPS patients. Abnormal cells were effectively detected using an antibody targeting the lysosomal membrane tetraspanin CD63. These CD63 positive storage vacuoles lacked the monocyte/macrophage marker CD68.

**Conclusions:** High and early occurrence of ENT symptoms in MPS patients highlights the role of otorhinolaryngologists in prompt recognition of the disease allowing early initiation of a specific therapy and effective follow-up of these patients. Histopathological examination of the lymphoepithelial tissue can, due to typical findings, facilitate diagnosis and help evaluate the effects of MPS therapy.

## 1. Úvod

Lysosomální střádací onemocnění (LSD) tvoří významnou skupinu dědičných metabolických poruch (Ballabio A. a Gieselmann V., 2009). V současnosti je známých přes 70 LSD vázaných na mutace v 58 genech kódujících převážně hydrolytické lysosomální enzymy (WORLDSymposium 2018). Nedostatečná aktivita některého z lysosomálních hydrolytických enzymů vede ke střádání nedegradovatelných molekul v endosomálně-autofagosomálně-lysosomálním systému. Onemocnění jsou klasifikována podle typu střádaného materiálu; např. poruchy metabolismu lipidů, mukopolysacharidózy, glykoproteinózy apod. Výsledný klinický obraz je variabilní, závisí na střádání konkrétních molekul a kombinaci orgánového postižení typického pro jednotlivé LSD (Valle D. et al., 2014).

I když samostatně jsou LSD vzácnými nemocemi, souhrnná incidence LSD jako skupiny onemocnění je odhadována až na 1 na 4000 živě narozených dětí (Giugliani R. et al., 2017). Jelikož výrazná klinická variabilita projevů vede k poddiagnostikování zejména mírných forem LSD, přesnou prevalenci lze odhadnout jenom s těžší (Poswar F.D.O. et al., 2019). Souhrnná novorozenecká prevalence LSD v České republice (ČR) byla vypočtena na 12,25 na 100 000 živě narozených dětí, pro všechny typy MPS v ČR na 3,72 na 100 000 živě narozených (1 na 26 865 živě narozených). Nejčastějším typem MPS v ČR je MPS III (novorozenecká prevalence 0,91 na 100 000 živě narozených) (Poupětová H. et al., 2010).

### 1.1 Mukopolysacharidózy

Příčinou mukopolysacharidóz (MPS) jsou mutace v genech pro některé z hydrolytických enzymů podílejících se na metabolismu glykosaminoglykanů (GAG) (Neufeld E.F. a Muenzer J., 2001). Biochemicky jsou MPS charakterizovány akumulací parciálně degradovaných GAG uvnitř lysosomů a elevací GAG fragmentů v moči, v krvi a v cerebrospinálním moku (Tomatsu S. et al., 2005a; Tomatsu S. et al., 2005b). GAG, dříve nazývané mukopolysacharidy, jsou důležitou součástí extracelulární matrix a podílejí se na stavbě pojivové tkáně. Akumulace GAG vede k progresivnímu poškození buněk s následným selháváním různých orgánových systémů, kognitivním poruchám a zkrácení délky života (Muenzer J., 2011). V současnosti je známých 7 klinických typů MPS (I, II, III, IV, VI, VII a IX), které se liší genetickou příčinou, biochemickým podkladem a klinickou manifestací.

Mukopolysacharidózy jsou chronické progresivní nemoci se širokým spektrem příznaků v řadě orgánových systémů (Muenzer J., 2011). Jedná se o projevy postižení centrálního nervového

systemu, srdce, plic, viscerálních orgánů (hepatomegalie, splenomegalie), skeletu a s tím spojené poruchy růstu. Výrazná variabilita tíže klinických příznaků je pro pacienty s MPS typická. MPS představují kontinuum různé závažnosti klinických příznaků od lehkých až po velmi těžké (Neufeld E.F. a Muenzer J. 2001).

MPS jsou s výjimkou MPS II autosomálně recesivně dědičná onemocnění a postižení jsou stejně muži i ženy. MPS II je onemocnění vázané na chromozom X a postižení jsou především muži s výjimkou asi 20 popsanych dívek s touto diagnózou. Diagnostika mukopolysacharidóz je založena na biochemickém a molekulárně genetickém vyšetření.

## **1.2 Otorinolaryngologická manifestace a celková anestezie u mukopolysacharidóz**

Významnou součástí klinické manifestace mukopolysacharidóz jsou projevy z ORL oblasti (Obr.1). I když je ORL symptomatologie přítomná včasně v průběhu onemocnění a u velkého procenta pacientů s MPS (Wold S.M. et al., 2010), povědomí o ní je i mezi odborníky nízké. Zvýšení povědomí mezi otorinolaryngology může přispět k časnému rozpoznání a diagnostice těchto závažných onemocnění a k včasnému zahájení léčby nezbytnému pro dosažení vyššího terapeutického efektu. Vzhledem k chronickému charakteru LSD, a tedy i ORL projevů, jsou otorinolaryngologové důležitými členy multidisciplinárních týmů pečujících o tyto pacienty (Wold S.M. et al., 2010; Keilmann A. et al., 2012).

Postižení v ORL oblasti lze rozdělit do tří skupin:

- *recidivující infekce horních cest dýchacích*

– jedná se především o recidivující a chronickou rinosinositidu

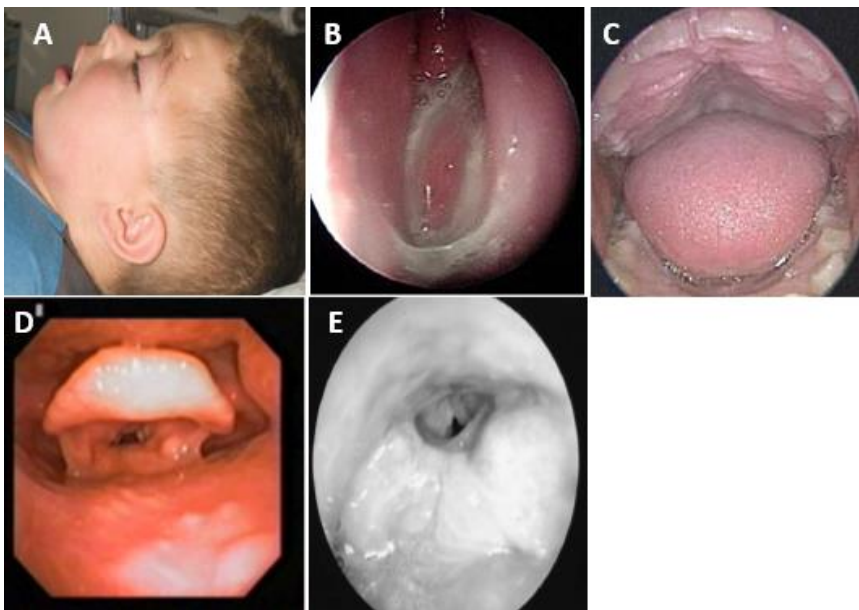
- *obstrukční postižení dýchacích cest*

– obstrukce horních cest dýchacích je v úvodu onemocnění způsobena především adenotonzilární hypertrofií; s progresí základního onemocnění dochází střádáním GAG k postižení hrtanu, trachey a bronchů vedoucím k rozvoji laryngotracheobronchomalacie

- *otologické postižení*

– jedná se zejména o recidivující akutní středoušní zánět, sekretorickou otitidu a tím podmíněnou poruchu sluchu převodního charakteru; s progresí základního onemocnění dochází k postižení struktur vnitřního ucha a vzniku sensorineurální či smíšené nedoslýchavosti (Motamed M. et al., 2000; Simmons M.A. et al., 2005)

Z anesteziologického hlediska patří pacienti s MPS k nejrizikovější skupině, zejména pro obtížné zajištění dýchacích cest a multisystémové postižení mnoha orgánů strádanými GAG. Zvýšené anesteziologické riziko je výsledkem abnormalit respiračního systému, kardiálního postižení, skeletálních anomálií a neurologického postižení (Muhlebach M.S. et al., 2013; Walker R. et al., 2013).



**Obr. 1. Příčiny obstrukce jednotlivých etáží horních cest dýchacích.**

*A – krátký krk u pacienta s MPS I, v průběhu intubace a ORL výkonu je kontraindikován záklon hlavy jako prevence atlantoaxiální subluxace (Arn P. et al., 2015);*

*B – endoskopický obraz zánětlivě změněné edematózní nosní sliznice s patologickou hlenovou sekrecí u pacienta s MPS VI (Berger K.I. et al., 2013);*

*C – makroglosie u pacienta s MPS II (Berger K.I. et al., 2013);*

*D – ztlustění epiglottis a arytenoidů zužující hrtanový vchod (Muhlebach M.S. et al., 2013);*

*E – zbytnělá sliznice arytenoidů způsobená depozity GAG prolabující při inspiriu do vchodu hrtanu a vedoucí k parciální obstrukci dýchacích cest (Simmons M.A. et al., 2005).*



## **2. Hypotézy a cíle práce**

Z úvodu této práce je zjevné, že příznaky LSD v ORL oblasti jsou časté, přičemž u celé řady nemocných se jedná o první manifestaci onemocnění již v kojeneckém nebo batolecím věku. Jde především o otologickou problematiku (např. recidivující středoušní zánět, sekretorická otitida, porucha sluchu), adenotonzilární hypertrofii a v neposlední řadě také o progresivní obstrukci dýchacích cest.

ORL specialista má důležitou roli nejen při včasném rozpoznání nemoci, indikaci specifických vyšetření vedoucích k diagnóze, ale i při následném sledování a léčbě pacientů. Dobře zvládnutá ORL problematika LSD je rovněž kritickým předpokladem pro podání anestezie. V tomto ohledu patří pacienti s MPS k nejrizikovějším. Důvodem jsou zejména obtíže při zajištění dýchacích cest a multisystémové postižení většiny orgánů strádáním. Uvedená ORL a anesteziologická problematika LSD není dosud dostatečně prozkoumána a povědomí o ní je v odborné veřejnosti nízké.

V rámci celé skupiny LSD je práce zaměřena na podskupinu mukopolysacharidóz.

### **Byly definovány tři cíle disertační práce:**

- 1) Zpracovat informace o klinických manifestacích za účelem zhodnocení přirozeného průběhu onemocnění a charakterizace ORL manifestace v souboru českých pacientů s mukopolysacharidózami (MPS).
- 2) Popsat anesteziologická rizika a s anestezií spojené komplikace v souboru českých pacientů s MPS.
- 3) Komplexně charakterizovat adenotonzilární tkáňové změny pacientů s MPS za využití histologických, imunohistochemických, imunofluorescenčních a ultrastrukturálních mikroskopických technik.

### **3. Materiál a metodika**

#### **Klinické studie**

Klinické studie probíhaly na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze ve spolupráci s lékaři Kliniky otorinolaryngologie (MUDr. Michal Jurovčík) a Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol (MUDr. Věra Biskupová a MUDr. Jana Pavlíčková).

Hlavní metodou určenou pro splnění prvního cíle studia byla klinická retrospektivní observační studie. Po schválení studie etickou komisí (Etická komise Všeobecné fakultní nemocnice v Praze - 2051/18 S-IV) byla data dohledávána ve zdravotních kartách pacientů a ve zdravotnickém počítačovém systému. Anamnéza byla ověřována a doplňována při klinickém vyšetření nebo při telefonickém rozhovoru s pacienty nebo jejich rodiči. Data byla následně anonymizována.

Retrospektivní studie zahrnovala 61 pacientů (36 mužů a 25 žen) s různými typy MPS (15 pacientů s MPS typu I, 10 pacientů s MPS typu II, 17 pacientů s MPS typu III, 15 pacientů s MPS typu IV a 4 pacienti s MPS VI).

V souboru 17 pacientů s různými typy MPS (2 pacienti s MPS I, 9 pacientů s MPS II, 1 pacient s MPS I, 4 pacienti s MPS IV, 1 pacient s MPS V), kteří podstoupili operační výkon v celkové anestezii ve FN Motol, jsme hodnotili způsob zajištění dýchacích cest ve vztahu k provedení výkonu a výskytu komplikací. Dále jsme popsali kazuistiku komplikovaného zajištění dýchacích cest se zavedením tracheálního stentu u 19letého pacienta s MPS II. typu.

V rámci histopatologické studie jsme provedli strukturální analýzu lymfoepiteliální adenotonzilární tkáně získané v průběhu ORL operačních výkonů (adenotomie, tonzilektomie). Do studie bylo zahrnuto 8 pacientů s různými typy MPS (3 MPS I, 3 MPS II a 2 MPS IIIA), 1 pacient s infantilní neuroviscerální variantou deficitu kyselé sfingomyelinázy (Niemann-Pickova nemoc typu A/B) a 3 věkově odpovídající kontroly bez postižení mukopolysacharidózou či jiným lysosomálním strádacím onemocněním (non-MPS/non-LSD). Tkáň byla ve všech případech zpracována pro standardní světelnou mikroskopii (barvení hematoxylinem a eosinem (HE), PAS – Periodic Acid Schiff, Masson trichrom), imunohistochemické (IHC) a (multi)imunofluorescenční (IF) vyšetření. Ke konfokálnímu zobrazení byl použit mikroskop Leica SP8X a softwar Huygens Professional Software (SVI, Hilversum, The Netherlands). Ultrastrukturální analýza byla provedena elektronovým mikroskopem JEOL 1200 (JEOL, Tokyo, Japan).

Studie by schválena etickou komisí VFN (rozhodnutí č. 2051/18S-IV).

## 4. Výsledky

### 4.1 Klinická manifestace, zhodnocení přirozeného průběhu onemocnění a charakteristika ORL manifestace v souboru českých pacientů s mukopolysacharidózami (MPS)

Alespoň jeden ORL příznak byl přítomen u 90 % pacientů (55/61). Věkový medián v čase prezentace prvního ORL symptomu byl 2,8 roku (rozmezí 0,1-19,3 roku), zatímco věkový medián v čase stanovení diagnózy MPS byl 4,1 roku. Před stanovením základní diagnózy byl alespoň jeden ORL příznak přítomen u 75 % pacientů (41/55) (Tab. 1; Graf 1). Nejčastější ORL manifestací v celém souboru pacientů s MPS byla chronická/rekurentní rinosinusitida přítomná u 77 % pacientů s dostupnými daty (43/56), následovaná obstrukcí horních cest dýchacích (Obr. 2; 65 % pacientů s dostupnými údaji; 35/54). Třetím nejčastějším příznakem byla porucha sluchu (53 % pacientů s dostupnými údaji; 31/58). Alespoň jeden akutní středoušní zánět prodělalo 49 % pacientů (29/59), z čehož u 15 % (9/59) byla diagnostikována akutní rekurentní otitida (4 a více epizod akutního středoušního zánětu za rok). Sekretorická otitida byla diagnostikována celkem u 36 % pacientů s dostupnými daty (20/55). Hlavním typem poruchy sluchu byla převodní nedoslýchavost (15/31), avšak u některých pacientů došlo v průběhu progresu onemocnění ke změně typu sluchové poruchy. Frekvence ORL příznaků u jednotlivých typů MPS jsou znázorněny v Grafu 2.

Nejčasnějším ORL příznakem byla chronická/rekurentní rinosinusitida (věkový medián 2,2 roku; rozmezí 0,0-9,0 roku). Věkový medián sekretorické otitidy byl 3,7 roku (rozmezí 1,2-7,8 roku) a věkový medián poruchy sluchu byl 4,5 roku (rozmezí 1,0-19,3 roku).

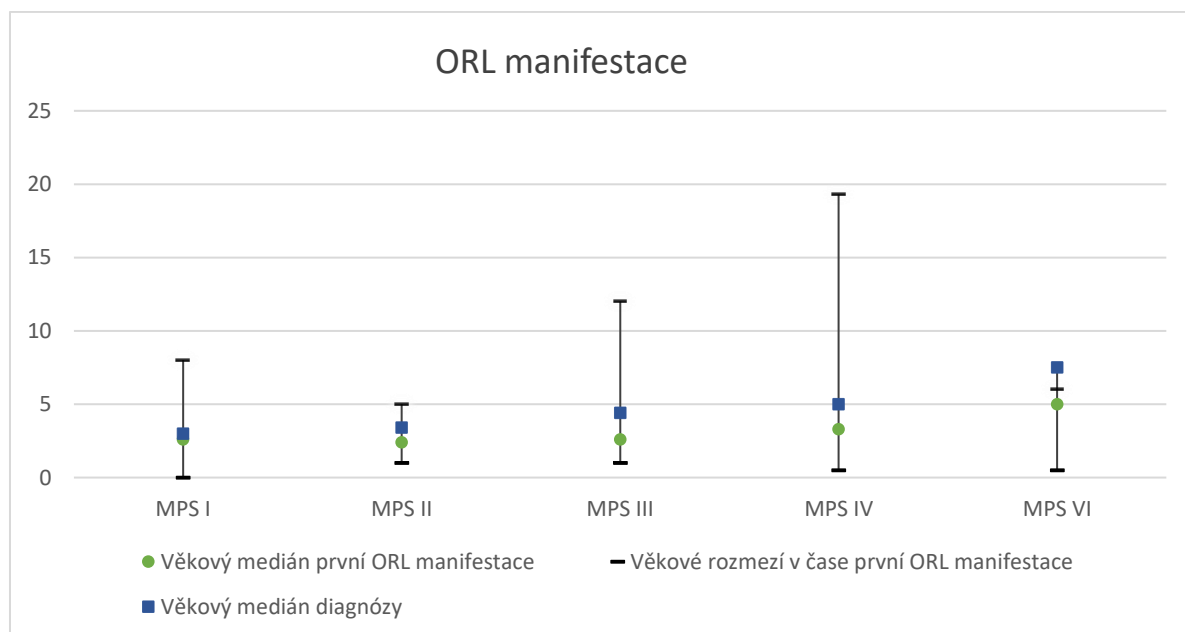
V diagnostice syndromu obstrukční spánkové apnoe je důležitou metodou polysomnografie. V našem souboru byla po jejím provedení indikována adenotomizace u jedné pacientky a u 4 pacientů byla zahájena přetlaková léčba.

Alespoň jeden ORL chirurgický výkon podstoupilo celkem 57 % pacientů (35/61). Věkový medián v čase první ORL operace byl 4,1 roku (rozmezí 1,2-8,0 let). ORL výkon byl u 69 % pacientů (24/35) proveden před stanovením základní diagnózy. Kromě MPS typu I byl věkový medián operací u všech typů MPS nižší než věkový medián v čase stanovení diagnózy metabolického onemocnění (Tab. 1). Zastoupení výkonů u jednotlivých typů MPS zobrazuje Graf 3. Nejčastější intervencí v celém souboru byla adenotomie a tympanostomie, které podstoupilo 56 % (34/61) resp. 28 % (17/61) pacientů. Nejčasnějším výkonem byla adenotomie s věkovým mediánem 4,0 roku (1,2 – 8,0 roku), dále tympanostomie s věkovým mediánem 5,1 roku (2,2 – 9,1 roku). ORL příznaky i ORL operace byly nejdříve přítomné u MPS typu II (věkový medián 2,4 roku pro ORL příznaky a 2,8 roku pro ORL operace).

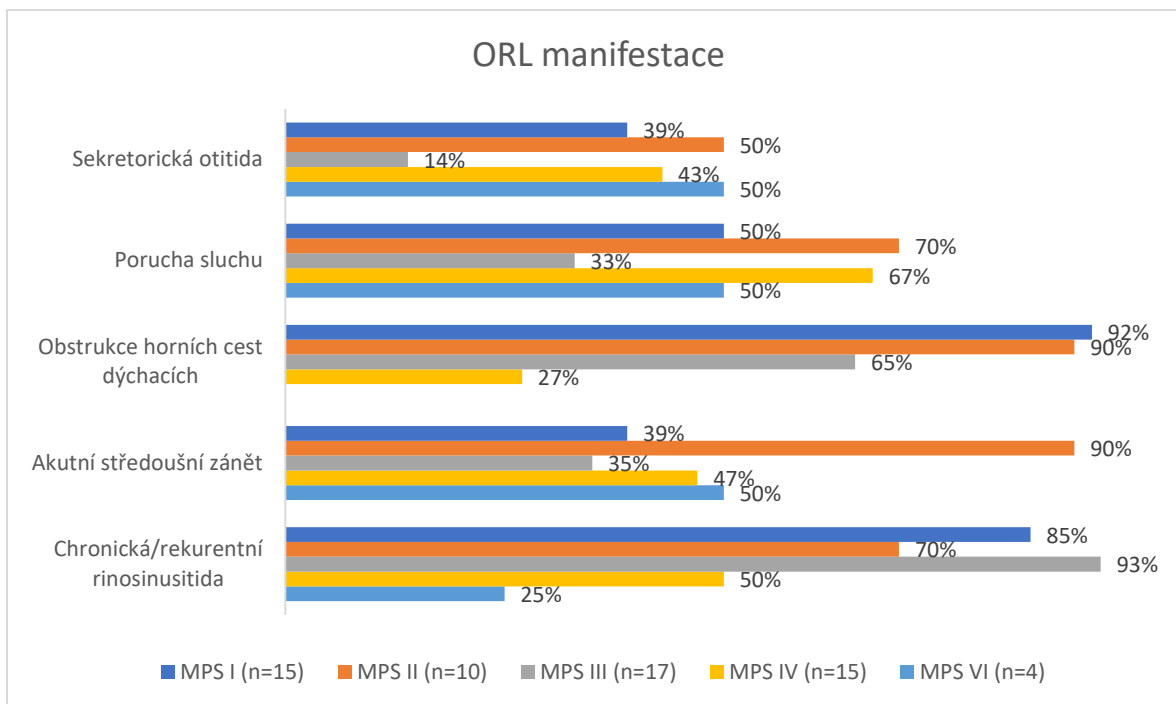
Provedení tracheostomie bylo z důvodu respiračního selhání a dlouhodobé ventilace nutné u dvou pacientů – 19letého pacienta s MPS typu II a 13letého pacienta s MPS typu III. Zavedení tracheálního stentu podstoupili rovněž dva pacienti – jeden pacient s MPS typu II z důvodu progresivní tracheomalacie a jeden 51letý pacient s MPS typu VI a s progresivní tracheální stenózou.

**Tab. 1. Podrobná data (věk v čase prvního příznaku, ORL manifestace, ORL operace, věk v čase stanovení diagnózy, délka mezi prvním příznakem a stanovením diagnózy) jednotlivých typů MPS ve sledovaném souboru 61 pacientů s MPS. (Převzato a upraveno z Murgasova L. et al., 2020.)**

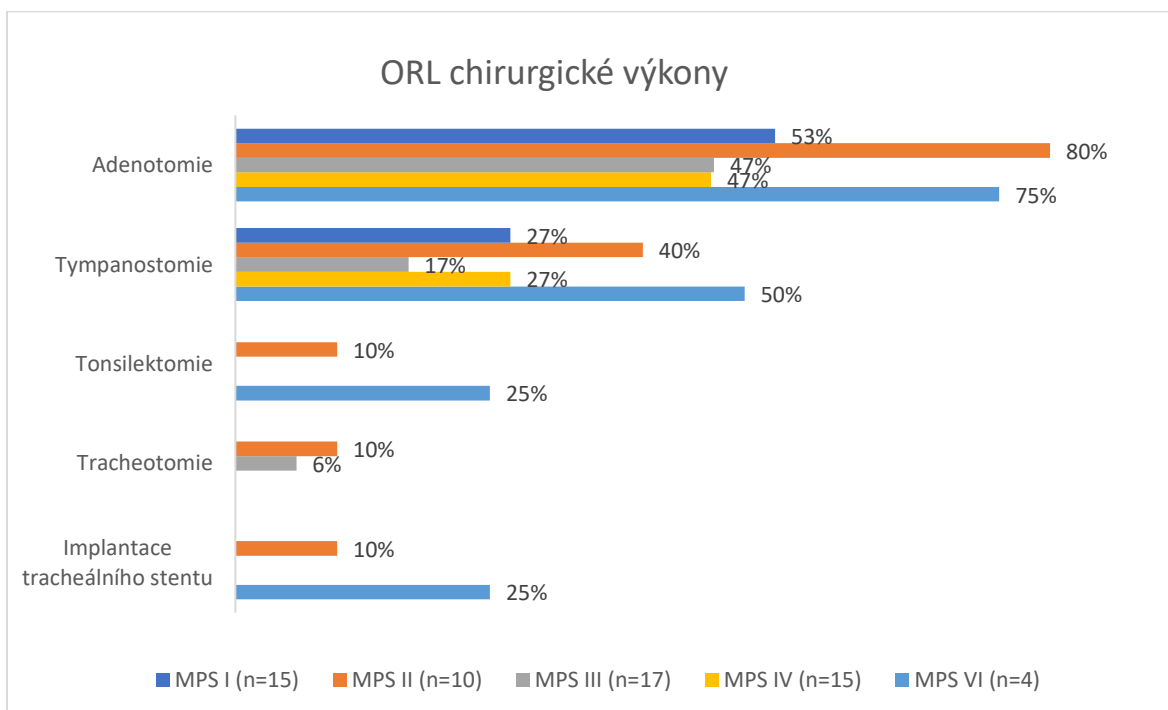
Typ MPS	Počet pacientů	Věk v čase prvního příznaku (roky)	Věk v čase první ORL manifestace (roky)	Věk v čase první ORL operace (roky)	Věk v čase stanovení diagnózy (roky)	Období mezi prvním příznakem a stanovením diagnózy (roky)
MPS I	15	0,7 (0-6)	2,6 (0-8)	6,2 (4-7,7)	3 (0,5-15)	1,5 (0,1-11,3)
MPS II	10	0,8 (0-2,2)	2,4 (1-5)	2,8 (1,2-7)	3,4 (1,2-11)	2,9 (0,7-9)
MPS III	17	2,5 (0,5-7)	2,6 (1-12)	4 (2-6,1)	4,4 (0,2-8)	2,4 (0,5-3,4)
MPS IV	15	2,8 (0-5)	3,3 (0,5-19,3)	3,9 (3-8)	5 (3-30,4)	3 (0,5-27,9)
MPS VI	4	5,6 (0,1-12)	5 (0,5-6)	5,1 (2,2-6,2)	7,5 (0,7-45)	2,5 (0,2-33)



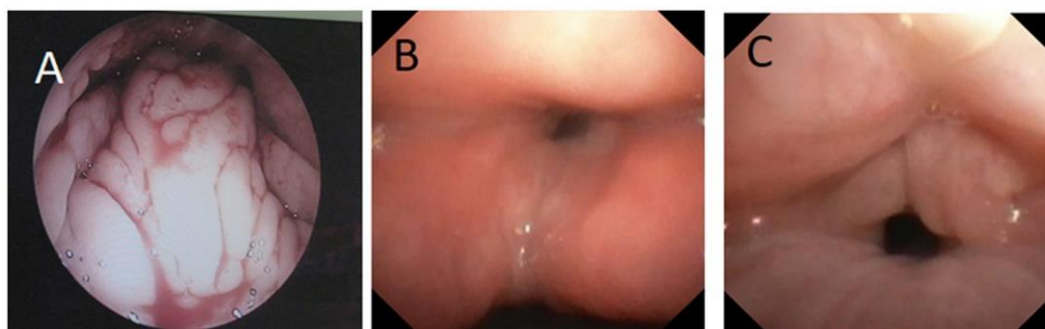
**Graf 1. Zobrazení věkového rozmezí první ORL manifestace a věkových mediánů první ORL manifestace a stanovení diagnózy jednotlivých typů MPS ve sledovaném souboru 61 pacientů s MPS.**



**Graf 2. ORL manifestace u jednotlivých typů MPS. Frekvence výskytu chronické/rekurentní rinosinusitidy, akutní otitidy, obstrukce horních cest dýchacích, poruchy sluchu a chronické sekreторické otitidy v souboru 61 pacientů s různými typy MPS. (Převzato a upraveno z Murgasova L. et al., 2020.)**



**Graf 3. ORL chirurgické výkony u jednotlivých typů MPS. Frekvence výskytu ORL operačních výkonů – adenotomie, tympanostomie, tonsilektomie, tracheotomie a zavedení tracheálního stentu v souboru 61 pacientů s různými typy MPS. (Převzato a upraveno z Murgasova L. et al., 2020.)**



**Obr. 2. Endoskopické zobrazení jednotlivých částí dýchacích cest pacientů s MPS. (Převzato z Murgasova L. et al., 2020.)**

*A – nosohltan s adenoidní vegetací obturující choany;*

*B, C – vchod do hrtanu s prosáklou sliznicí a tkání připomínající granulace v supraglottické oblasti přední třetiny hrtanu.*

#### 4.2 Popis anesteziologického rizika a komplikovaného zajištění dýchacích cest u pacientů s MPS

V souboru jsme hodnotili 17 dětských pacientů s MPS ve věku od 1 do 16 let, u kterých byla v letech 2018-2021 aplikována celková anestezie (Tab. 2).

**Tab. 2. Operační výkony, způsob zajištění dýchacích cest a popis komplikací v průběhu celkové anestezie u 17 pacientů s různými typy MPS operovaných ve FN Motol v Praze od roku 2018 do roku 2021 (data dosud nepublikována).**

Typ MPS/ počet pacientů	Typy operačních výkonů	Zajištění dýchacích cest	Věk (roky)	Komplikace
MPS I 2	TST AT + TST	FLM FBI přes LM	5 7	
MPS II 9	2x sanace chrupu CŽK – port AT, TE 3x TST, LTBS Plánovaná TST	FBI, LM LM FBI LM	12, 9 1, 5 6 5, 7, 9, 15	Selhání ventilace přes LM, nutná fibroskopická intubace; Ustoupení od výkonu
MPS III 1	AT, otomikroskopie	FBI přes LM	8	
MPS IV 4	TST CT, MRI extrakce kovu TST	LM 0 FLM FLM	5 5 16 7	
MPS VI 1	Operace karpálních tunelů	LM	11	

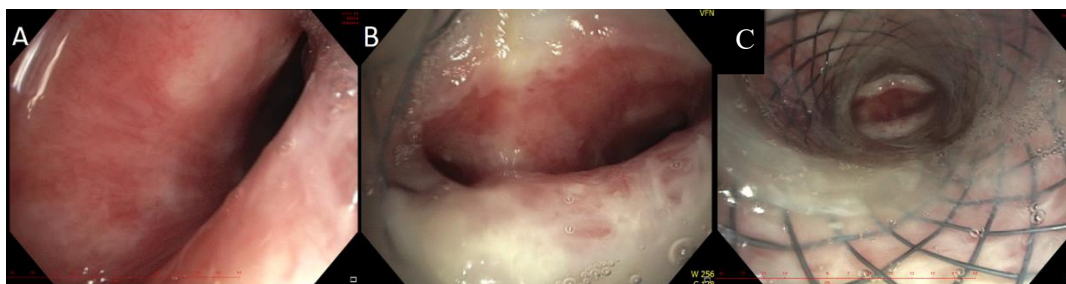
*AT – adenotomie, TST – tympanostomie (zavedení ventilačních trubiček),*

*FLM – flexibilní laryngeální maska; LM – laryngeální maska, FBI – fibroskopická intubace*

Z výše uvedených příčin je pro pacienty s MPS nejrizikovější úvod do celkové anestézie, zejména zajištění dýchacích cest. Kombinace selhání ventilace přes obličejovou masku, kardiálního postižení a obtížné intubace může vést i k náhlému úmrtí. Při zajišťování dýchacích cest je kontraindikován záklon hlavy. Dýchací cesty zajišťujeme přednostně laryngeální maskou. V případě nutnosti intubace volíme techniku fibrooptické intubace pomocí flexibilního endoskopu v inhalační anestézii sevofluranem se zachovanou spontánní ventilací. Vhodná je kombinace s lokální anestézií horních cest dýchacích a vchodu do hrtanu. V případě selhání předchozích technik je na místě provedení tracheotomie. Pacienty monitorujeme jak po podání sedace v premedikaci (např. Midazolam max.0,2 mg/kg), tak i po podání celkové anestézie pro možnou obstrukci dýchacích cest v pooperačním období.

### Kazuistika

Typickým příznakem MPS I a MPS II je obstrukce dýchacích cest, která se nejdříve manifestuje v horních a později při progresi onemocnění i v dolních cestách dýchacích jako tracheobronchomalacie. V naší kazuistice jsme prezentovali 19letého pacienta s multisystémovou manifestací MPS typu II, u kterého i přes léčbu respiračního infektu antibiotiky a bronchodilatátory došlo k rozvoji dyspnoe, hypoventilace a respiračnímu selhání. Dýchací cesty byly primárně obtížně zajištěny orotracheální intubací. Vzhledem k opakovaně neúspěšné extubaci byla 4. den od intubace provedena tracheotomie. I poté bylo nutné pokračovat ve ventilační podpoře. Flexibilní bronchoskopií byl verifikován obraz tracheomalacie s mírnou stenózou hlavních bronchů, proto byl následně v celkové anestezii zaveden endotracheální stent Microtech 18x40 (Obr. 3). I když bylo zavedení komplikováno tvorbou granulační tkáně, implantace stentu signifikantně prodloužila pacientovi život a umožnila zahájení domácí plicní ventilace.



**Obr. 3. Endoskopické nálezy v oblasti trachey. (Převzato z Murgašová L. et al., 2020.)**  
2A – difuzní prosáknutí sliznice trachey a výrazně zúžené lumen při tracheomalacii;  
2B – mírná stenóza hlavních bronchů při bronchomalacii;  
2C – endoskopický obraz po zavedení tracheálního stentu Microtech do trachey.

### 4.3 Histologická studie lymfoepiteliální tkáně odebrané v rámci ORL výkonů u pacientů s MPS

Ve vzorcích tkání všech pacientů (včetně kontrol – non-MPS/non-LSD) byly přítomné nespecifické histopatologické zánětlivé změny korespondující s nálezy běžně asociovanými s klinickou diagnózou adenotonzilární hypertrofie.

U pacientů #3 až #8 (Tab. 3) byla charakteristickým nálezem populace PAS pozitivních vakuolizovaných hvězdovitých buněk lokalizovaných v subepiteliálních a lymfoidních parakortikálních oblastech. Tyto vakuolizované parakortikální buňky byly CD68 negativní (CD68-) ale silně CD63 pozitivní (CD63+) (Obr. 4 a-d).

Ultrastrukturální analýza všech vzorků ukázala makrofágy germinálních center, které obsahovaly pleomorfní, membránou ohraničené vakuoly, které ale postrádaly typické vlastnosti MPS lysosomálního střeďání (Obr. 4e). U pacientů #3 - #8 byla v parakortikálních oblastech detekovaná síť (reziduálně) hvězdovitých buněk s expandovanou vakuolizovanou cytoplasmou (Obr. 4f). Tyto jednoduchou membránou ohraničené vakuoly, měly morfologii typickou pro MPS střeďání. Většina z nich byla světlého vzhledu s jemným zrnitým obsahem. Ojediněle byla přítomná zebrovitá tělíska (Obr. 4g).

Lysosomální původ (CD63+/CD68-) střeďacích vakuol byl potvrzen trojitým značením s protilátkou proti lysosomálně-asociovanému membránovému proteinu 2 (LAMP2).

Nálezy u pacienta #1 (MPS I léčen HSCT 4 roky a 4 měsíce před provedenou adenotomií) a pacienta #2 (lehká forma MPS I – Scheie léčen ERT 7 měsíců před provedenou adenotomií) byly srovnatelné s nálezem v tkáních non-MPS/non-LSD kontrol. CD63+ značení bylo v lysosomálním střeďání postižených buňkách jiných (mimo adenotonzilární) tkání MPS pacientů variabilní. CD63+/CD68- lysosomální střeďání v adenotonzilárním parakortexu nalezené u pacientů s MPS nebylo přítomné u pacienta s infantilní neuroviscerální formou deficitu kyselé sfingomyelinázy (MIM 257200).

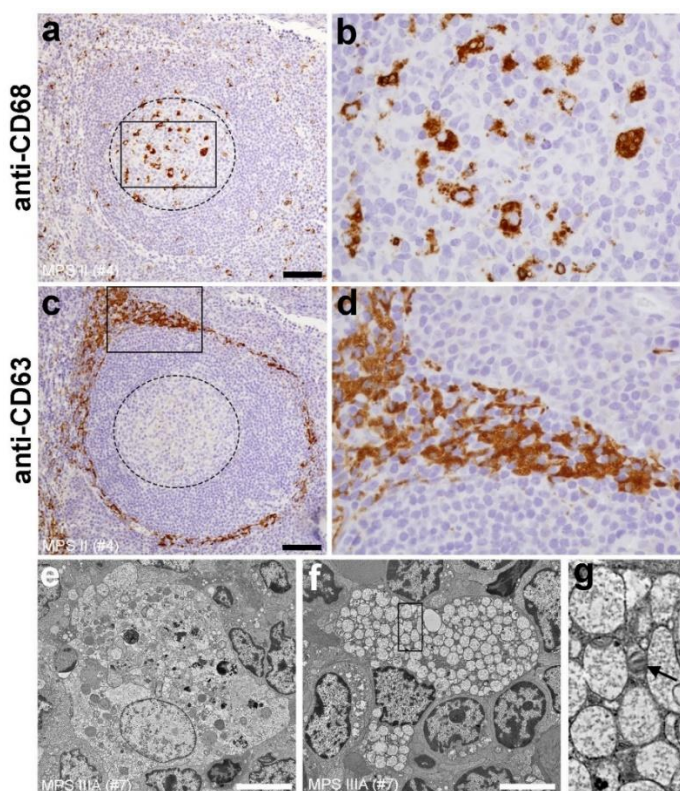
V naší práci jsme identifikovali (imuno)histochemický a ultrastrukturální fenotyp podmíněný lysosomálními střeďacími změnami ve specifickém podtypu adenotonzilárních parakortikálních buněk u 8 MPS pacientů. Tyto abnormální buňky byly dobře detekovatelné pomocí protilátky cílící na lysosomální membránový tetraspanin CD63. Důležitým nálezem bylo, že tyto CD63+ střeďací vakuoly postrádaly monocytární/makofágový marker CD68.



**Tab. 3. Charakteristika souboru pacientů – klinické nálezy. (Převzato a upraveno z Murgasova L. et al., 2023.)**

<b>Pacient #/ Pohlaví/ Věk*</b>	<b>MPS – genová mutace</b>	<b>Věk v čase diagnózy/ První příznaky/ terapie</b>	<b>ORL manifestace/ Věk v čase ORL výkonu</b>
1/ Ž/ 10 r 6 m	MPS I – IDUA	1 r 11 m/ recidivující infekce HCD, kardiomyopatie, opoždění vývoje/ 2 r – zahájení ERT, 2 r 3 m ukončení ERT, HSCT	Smíšená porucha sluchu/ 4 r 7 m – TST, 6 r 7 m – AT
2/ Ž/ 10 r 10 m	MPS I – IDUA	1 r 5 m/ umbilikální hernie, mitrální regurgitace, šelest, kloubní kontraktury/ 5 r 8 m – zahájení ERT	Smíšená porucha sluchu, recidivující infekce HCD/ 6 r 3 m – TST, AT
3/ Ž/ 1 r 5 m	MPS I – IDUA	1 r 6 m/kloubní kontraktury, splenomegalie/ 4 r 8 m – zahájení ERT, 5 r ukončení ERT, HSCT	Obstrukce HCD/ 4 r 7 m – AT
4/ Ž/ 12 r 11 m	MPS II – IDS	1 r 4 m/ makrosomie, obstrukce HCD/ 4 r – zahájení ERT, 8 r – ukončení ERT	2 r – AT; 4 r – porucha sluchu, rehabilitace sluchadly 7 r 4 m – OSAS (AHI 13), AT a TE
5/ M/ 6 r 7 m	MPS II – IDS	1 r 2 m/ inguinální hernie, infekce HCD/ 16 m – zahájení ERT, 2 r 4 m – ukončení ERT	Obstrukce HCD, CRS, OMS/ 2 r 5 m – TST, AT
6/ M/ 7 r 1 m	MPS II – IDS	2 r 1 m/ recidivující infekce HCD, opoždění vývoje, hypotonie, umbilikální hernie/ 2 r 5 m – zahájení ERT	Recidivující infekce HCD, recidivující středoušní infekce/ 2 r 8 m – TST, AT Středně těžká sensorineurální nedoslýchavost/ sluchadla
7/ Ž/ 10 r 8 m	MPS IIIA – SGSH	2 r / opoždění vývoje, chronická rinosinitida	Recidivující infekce HCD, CRS, chrápání/ 6 r – AT
8/ Ž/ 5 r 11 m	MPS IIIA – SGSH	3 r 6 m/ opoždění vývoje, recidivující infekce HCD, hepatosplenomegalie/ 3 r 8 m – zahájení SRT (Genistein)	Recidivující infekce HCD/ 3 r 9 m – AT
9/ M/ 10 r 10 m	NP A/B	3 r 2 m/ hepatosplenomegalie	Obstrukce HCD (chrápání, apnoe), CRS/ 6 r 5 m – AT

*M – muž, Ž – žena, r – roky, m – měsíce, HCD – horní cesty dýchací, CRS – chronická rinosinitida, OMS – otitis media secretorica, sekretorická otitida, AHI – apnoe-hypopnoe index, AT – adenotomie, TE – tonsilektomie, TST – tympanostomie, ERT – enzymová substituční terapie, HSCT – transplantace hematopoetických kmenových buněk, IDUA – α-L-iduronidáza, IDS – iduronát-2-sulfatáza, SGSH – N-sulfoglucosamine sulfohydrolase, NP A/B – Niemann-Pickova choroba A/B,  
\*Věk k 31.7. 2023*



**Obr. 4. Klíčové (imuno)histochemické a ultrastrukturální charakteristiky adenotonzilární patologie pacientů s MPS. (Převzato z Murgasova L. et al., 2023.)**

**(a, b)** CD68+ makrofágy přítomné především ve folikulárních germinálních centrech (vyznačeno přerušovanou čarou). Obrázek v **b** odpovídá oblasti v obdélníku v **a**;

**(c, d)** vakuolizované CD63+ buňky vyskytující se v parakortexu. Obrázek v **d** odpovídá obdélníku v **c**; **(e)** cytoplasma makrofágů folikulárního germinálního centra obsahuje pleomorfní vakuoly;

**(f)** parakortikální buňky obsahující membránou ohraničené strádací vakuoly s jemným granulárním obsahem;

**(g)** ojedinělá zebrovitá tělíska (černá šipka). Obrázek odpovídá oblasti v obdélníku v **f**.

**(a-d)** MPS II (pacient #4); **(e-g)** MPS IIIA (pacient #7)

Měřítko 100  $\mu\text{m}$  (**a, c**); 2  $\mu\text{m}$  (**e, f**).

## 5. Diskuze

Mukopolysacharidózy jsou progresivní onemocnění charakterizovaná multisystémovým postižením. ORL problematika je u většiny pacientů dominantní součástí klinické manifestace. Naše studie dokumentuje v souboru 61 pacientů s různými typy MPS vysokou frekvenci výskytu ORL příznaků a skutečnost, že tyto příznaky patří k prvním projevům onemocnění. Po studii 76 pacientů (Gönüldaş B. et al., 2014) se nám podařilo publikovat druhý největší soubor pacientů se zaměřením na tuto problematiku. Ostatní, do té doby publikované studie na toto téma byly rozsahem výrazně menší (9 MPS pacientů u Wold S.M. et al., 2010; 20 pacientů u

Mesolella M. et al., 2013). Rok po vydání naší studie vyšla práce Lee et al. s 42 pacienty (Lee C.L. et al., 2021).

Věkový medián v čase objevení se prvního ORL příznaku byl u všech typů MPS nižší než věkový medián v čase stanovení základní diagnózy. U třech čtvrtin pacientů se ORL příznaky projevíly před stanovením diagnózy MPS. V naší studii se doba od objevení se prvního příznaku po stanovení diagnózy MPS („diagnostic delay“) pohybovala od 0,1 roku (MPS I) do 33 let (MPS VI). Opakované infekce horních cest dýchacích, především chronická/rekurentní rinosinitida, byly v našem souboru nejčastějšími a zároveň nejčasnějšími ORL příznaky (77 % pacientů), podobně jako ve studii Mesolella M. et al. (2013) (zaznamenány u 75 % pacientů). Obstrukce horních cest dýchacích způsobená adenoidní hypertrofií byla přítomná v našem souboru u 65 % pacientů a byla tak druhým nejčastějším příznakem. Obstrukcí horních cest dýchacích byli nejvíce postiženi pacienti s MPS typu I a typu II, což je v korelaci s daty publikovanými ve studii Muhlebach M.S. et al. (2013). V důsledku častého výskytu hypertrofie adenoidní tkáně jako hlavní příčiny obstrukce horních cest dýchacích je adenotomie nejčastějším ORL operačním výkonem (56 % pacientů v našem souboru, 40 % v souboru publikovaném Mesollelou a 33 % v souboru pacientů Gönüldaşe (Mesolella M. et al., 2013; Gönüldaş B. et al., 2014).

Chronická obstrukce dýchacích cest, která je provázena progresivním respiračním postižením a srdečním selháním, je významnou příčinou mortality u pacientů s MPS (Karl R. et al., 2016). Infiltrace submukózy a chrupavek tracheobronchiálního stromu v důsledku strádání se typicky objevuje v pozdějších fázích onemocnění a vede k tracheální stenóze a/nebo tracheobronchomalacii především u pacientů s MPS typu I a II (Muhlebach M.S. et al., 2011). Intervenční výkony prováděné na tracheobronchiálním stromu jsou velmi náročné (Muhlebach M.S. et al., 2013; Walker R. et al., 2013). Jako paliativní přístup přichází do úvahy u pacientů s tracheobronchomalacií a/nebo stenózou dolních cest dýchacích implantace tracheálního stentu. Zavedení stentu může vést k výraznému, často krátkodobému zlepšení klinického stavu, ale je velmi často komplikováno výraznou akumulací hlenu, chronickou plicní infekcí, tvorbou granulační tkáně nebo dislokací vyžadující opakované bronchoskopické intervence (Karl R. et al., 2016; Kampmann C. et al., 2017). V našem souboru podstoupil z důvodu tracheobronchomalacie implantaci tracheálního stentu jeden pacient s MPS typu II ve věku 19 let. I když bylo zavedení stentu komplikováno tvorbou granulační tkáně, jeho implantace vedla k prodloužení života pacienta a umožnila zavedení domácí ventilace.

Ototologická problematika je další významnou skupinou postižení u pacientů s MPS. Jedná se o akutní středoušní zánět, který je častou diagnózou u pacientů s MPS, avšak údaje o jeho

prevalenci jsou nedostatečné (Muenzer J., 2011; Muhlebach M.S. et al., 2011). V našem souboru překonala polovina pacientů alespoň jednu epizodu akutního středoušního zánětu (v běžné populaci jde o 18 % (Liese J.G. et al., 2014) a u 15 % se akutní mezotitida vyskytla opakovaně. Také údaje týkající se výskytu sekreторické otitidy u pacientů s MPS se v literatuře různí. V naší studii byla tato diagnóza potvrzena u 36 % pacientů, ve studii Mesolella M. et al., (2013) u 30 % a studii Gönüldaş B. et al. (2014) u 84 % pacientů. V běžné populaci je výskyt udávaný v 1,3 – 12,2 % (Rushton H.C. et al., 1997; Sanlı A. et al., 2014). Zvýšené riziko vývoje sekreторické otitidy u pacientů s MPS je dáno kombinací strádání GAG v nosohltanu a středouší, adenoidními vegetacemi, či dysfunkcí Eustachovy trubky při kraniofaciálních anomáliích (Simmons M.A. et al., 2005; Gönüldaş B. et al., 2014). Sekreторická otitida byla v 5 případech (25 % pacientů s diagnózou sekreторické otitidy) následkem opakovaného středoušního zánětu, který nebyl primárně řešen zavedením ventilačních trubiček (celkem 5 pacientů). Na základě tohoto pozorování doporučujeme aktivní přístup v indikaci tympanostomie při léčbě rekurentní mesotitidy. Jelikož je sekreторická otitida významnou příčinou převodní nedoslýchavosti, je její chirurgická léčba spočívající v zavedení ventilačních trubiček velmi důležitá.

Porucha sluchu, převodního i percepčního typu, je u pacientů s MPS častá. V našem souboru byla diagnostikována u 53 % pacientů. Dle dalších autorů je přítomná u 75–99 % pacientů s MPS (Wold S.M. et al., 2010; Mesollella M. et al., 2013; Gönüldaş B. et al., 2014). V běžné populaci je její výskyt udáván v 3,6–8,2 % (Parving A., 1999). Věkový medián v čase potvrzení poruchy sluchu byl 4,5 roku, což potvrzuje, že tato diagnóza je většinou stanovena přibližně v čase stanovení diagnózy základního onemocnění. Vzhledem k možné progresi sluchové vady je u pacientů s MPS doporučováno pravidelné vyšetření sluchu a v rehabilitaci použití naslouchadel (Keilmann A. et al., 2012). U mnohých pacientů dochází v průběhu základního onemocnění k prohlubování kognitivního deficitu a zároveň se zvyšuje riziko spojené s celkovou anestezí nutné k provedení objektivní audiometrie (ABR, sluchové kmenové potenciály). Z těchto důvodů je objektivizace i léčba poruchy sluchu značně omezena.

I když je adenotomie často prováděným výkonem (Simmons M.A. et al., 2005) a histologické vyšetření odebrané tkáně je doporučeno (Ahmad Z. et al., 2023), zůstává strukturální podstata abnormalit adenotonzilární lymfatické tkáně MPS pacientů nedostatečně prostudovaná (Keilmann A. et al., 2015, Nayak D.R. et al., 1998, Pal A.R. et al., 2018). V naší studii kombinující (imuno)histopatologické a ultrastrukturální techniky jsme popsali charakter lysosomálního strádání v adenotonzilární tkáni u pacientů s MPS I, MPS II i MPS IIIA. Kromě dvou léčených MPS I pacientů bylo strádání výrazně limitováno do specifické populace

parakortikálních buněk, které exprimovaly lysosomální/exosomální tetraspanin CD63. Důležitým nálezem je, že specifická populace CD63+ buněk/lysosomů postrádala CD68, který je markerem lysosomálních membrán makrofágů. CD63 je lokalizován na endozomálně-lysosomálních membránách, je spojován s exosomálním systémem, MHCII-asociovaným procesováním antigenů. O přesné povaze a původu CD63+/CD68- parakortikálních adenotonzilárních buněk postižených u MPS pacientů strádáním lze jen spekulovat. Míra vlivu lysosomálního strádání na mukociliární funkci, (sekundární) mikrobiální kolonizaci a nespecifickou ale i specifickou, s mukózou asociovanou imunitní regulaci včetně antigenního procesování je také nejasná.

## 6. Závěry

Výsledky naší studie poukazují na vysoký a včasný výskyt ORL příznaků a časté provádění operačních výkonů nutných k jejich řešení. Zdůrazňují tak roli otorinolaryngologů, kteří o pacienty pečují často ještě před stanovením diagnózy mukopolysacharidózy. Zvýšení povědomí mezi ORL lékaři je důležité ke zrychlení záchytu pacientů s MPS a následně možnosti časného stanovení diagnózy, které je zásadní pro neodkladné zahájení léčby a tím zlepšení jejího efektu. Po stanovení diagnózy jsou ORL lékaři jedněmi z odborníků dlouhodobě podílejících se na multidisciplinární a individualizované péči o tyto pacienty.

Podání celkové anestezie je pro multisystémové postižení u pacientů s MPS vysoce rizikové. Vzhledem k postižení dýchacích cest je za nejrizikovější pokládán úvod do celkové anestezie se zajištěním dýchacích cest. Kombinace selhání ventilace přes obličejovou masku, kardiálního postižení a obtížné intubace může vést i k náhlému úmrtí. Z těchto důvodů patří podání anestezii u pacientů s MPS do rukou zkušeného anesteziologa vybaveného potřebnými pomůckami pro obtížné zajištění dýchacích cest, a to i u zdánlivě banálních operačních zákroků jako je inserce tympanostomických trubiček nebo adenotonzilektomie. Výkony v celkové anestezii musí být racionálně plánovány a operační zákrok má být proveden zkušeným operátorem z důvodu maximální eliminace možných komplikací a nutnosti podání další anestezie.

V histopatologické studii prezentujeme nové poznatky o (imuno)histologické a ultrastrukturální patologii adenotonzilární tkáně pacientů s MPS. Klíčovým nálezem je definování unikátní populace buněk (CD63+/CD68-) postižené strádáním lokalizované v parakortikálních oblastech. Charakter lysosomální patologie, který může být velmi efektivně vizualizován použitím anti-CD63 imunodetekce, je obdobný u různých typů MPS.

## Použitá literatura

Ahmad Z, Kruger K, Lautermann J, Lippert B, Tenenbaum T, Tigges M, Tisch M. Adenoid hypertrophy-diagnosis and treatment: the new S2k guideline. *HNO*. 2023;71(Suppl 1):67-72.

Arn P, Bruce IA, Wraith JE, Travers H, Fallet S. Airway-related symptoms and surgeries in patients with mucopolysaccharidosis I. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(3):198-205.

Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(4):684-96.

Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(2):201-10.

Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegelmand Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of lysosomal storage diseases in Brazil: Report from a reference laboratory. *Genet Mol Biol*. 2017;40(1):31-39.

Gönüldaş B, Yılmaz T, Sivri HS., Şafak Güçer K, Kılınç K, Aydan Genç G, Kılıç M, Coşkun T. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):944-9.

Kampmann C, Wiethoff CM, Huth RG, Staatz G, Mengel E, Beck M, Gehring S, Mewes T, Abu-Tair T. Management of Life-Threatening Tracheal Stenosis and Tracheomalacia in Patients with Mucopolysaccharidoses. *JIMD Rep*. 2017;33:33-39.

Karl R, Carola S, Regina E, Thomas N, Huber RM. Tracheobronchial stents in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;83:187-92.

Keilmann A, Lassig AK, Pollak-Hainz A, Mann WJ, Beck M, Hainz M. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):115-118.

Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, Molter D, Malm G, HOS Investigators. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: Data from HOS – the Hunter Outcome Survey. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(2):343-53.

Lee CL, Lee KS, Chuang CK, Su CH, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, Chang YH, Lin HY, Lin SP. Otorhinolaryngological Management in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidoses. *Int J Med Sci*. 2021;18(15):3373-3379.

Liese JG, Sifverdal SA, Giaquinto C, Carmon A, Larcombe JH, Garcia-Sicilia J, Fuat A, Garces-Sanches M, Arroba Basanta ML, Munoz Hiraldo E, Cantarutti L, Kroeniger W, Vollmar J, Holl K, Pircon JY, Rosenlund MR. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol. Infect*. 2014;142(8):1778-88.

Mesoletta M, Cimmino M, Cantone E, Marino A, Cozzolino M, Della Casa R, Parenti G, Iengo M. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33(4):267-72.

Motamed M, Thorne S, Narula A: Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53(2):121-4.

Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v4-12.

Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(2):133-8.

Muhlebach MS, Shaffer ChB, Georges L, Abode K, Muenzer J. Bronchoscopy and airway management in patients with mucopolysaccharidoses (MPS). *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):601-7.

Nayak DR, Balakrishnan R, Adolph S. Endoscopic adenoidectomy in a case of Scheie syndrome (MPS I S). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998;44(2):177-181.

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th edn. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.

Pal AR, Mercer J, Jones SA, Bruce IA, Bigger BW. Substrate accumulation and extracellular matrix remodelling promote persistent upper airway disease in mucopolysaccharidosis patients on enzyme replacement therapy. *PLoS One.* 2018; 13:e0203216.

Parving A. Hearing screening—aspects of epidemiology and identification of hearing impaired children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1999;49(Suppl 1):S287–S292 5.

Poswar FDO, Vairo F, Burin M, Michelin-Tirelli K, Brusius-Facchin AC, Kubaski F, Souza CFM, Baldo G, Giugliani R. Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genet Mol Biol.* 2019;42(1 suppl 1):165–177.

Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(4):387-96.

Rushton HC, Tong MC, Yue V, Wormald PJ, van Hasselt CA. Prevalence of otitis media with effusion in multicultural schools in Hong Kong. *J. Laryngol. Otol.* 1997;111(9): 804–806.

Sanli A, Tasdemir O, Eken M, Celebi O, Yilmaz SH. Prevalence of otitis media with effusion among primary school age-children and etiopathogenic examination. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;66(Suppl 1):95–98.

Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(5):589-95.

Tomatsu S, Okamura K, Maeda H, Taketani T, Castrillon SV, Gutierrez MA et al. Keratan sulphate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2005a;28(2):187-202.

Tomatsu S, Gutierrez MA, Ishimaru T, Peña OM, Montaña AM, Maeda H et al. Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2005b;28(5):743-57.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K and Mitchell G. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* McGraw-Hill, New York, US. 2014

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;36(2):211–219.

Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(1):27-31.

WORLDSymposium 2018. Official List of Lysosomal Diseases, <https://www.worldsymposia.org/official-list-of-lysosomal-diseases>

## 7. Seznam publikací autorky

### Publikace, které jsou podkladem disertační práce:

1. **Murgasova L**, Jurovcik M, Jesina P, Malinova V, Bloomfield M, Zeman J, Magner M. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;135:110137. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110137. Epub 2020 May 27. PMID: 32502916. **IF 1,675**
2. **Murgasova L**, Hulkova H, Baresova V, Jurovcik M, Stritesky J, Jurickova K, Magner M, Sikora J. Adenotonsillar pathology in mucopolysaccharidoses – lysosomal storage predominates in paracortical CD63+ cells. *Virchows Arch.* 2023 Oct 3. doi: 10.1007/s00428-023-03662-y. Epub ahead of print. PMID: 37787787. **IF 3,5**
3. **Murgasova L**, Votruba J, Otáhal M, Michálek P, Zeman J, Magner M. Implantation eines Trachealstents bei erwachsenem Patienten mit Morbus Hunter [Tracheal stent implantation in an adult patient with Hunter syndrome]. *Laryngorhinootologie.* 2020 Mar;99(3):173-175. German. doi: 10.1055/a-1018-5878. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31918447. **IF 1,057**
4. **Murgašová L**, Jurovčík M, Biskupová V, Pavlíčková J, Magner M. Mukopolysascharidózy z pohledu otorinolaryngologa. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/.* 2018;67(2):62–67.

### Publikace bez vztahu k disertační práci:

1. Diaz-Ordoñez L, Candelo E, Silva-Cuero K, Saldarriaga W, **Murgašová L**, Magner M, Pachajoa H. Hearing Loss in Patients With Morquio Syndrome: Protocol for a Scoping Review. *JMIR Res Protoc.* 2022 Jun 7;11(6):e32986. doi: 10.2196/32986. PMID: 35671071; PMCID: PMC9214610. **IF 1,7**
2. Malinová V, Poupětová H, Řeboun M, Dvořáková L, Reichmannová S, Švandová I, **Murgašová L**, Kasper DC, Magner M. Long-Term Evaluation of Biomarkers in the Czech Cohort of Gaucher Patients. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 22;24(19):14440. doi: 10.3390/ijms241914440. PMID: 37833892; PMCID: PMC10572410. **IF 5,6**
3. Májovská J, Malinová V, Dostálová G, **Murgašová L**, Poupětová H, Zeman J, Magner M. Muskuloskeletální postižení u pacientů s lyzozomálním strádavým onemocněním. *Česká revmatologie.* 2019;27(4):204-210.
4. **Murgašová L**, Jakubíková J, Staník R. Příčiny tracheotomie u dětí. *Otorinolaryngol. chir. hlavy krku.* 2009;3(2):68-72.
5. **Murgašová L**, Pavlovčinová G. Stridor podmienený hypertrofiou týmusu. *Pediatrics (Bratisl.).* 2009;4(6):307-309.