

MPS VI. - az első Magyarországon diagnosztizált beteg kapcsán

Dr. Almássy Zsuzsanna¹, Prof. Dr. Fekete György²

¹Heim Pál Kórház, Toxikológia és Anyagcsere Osztály,

²SE, II. Gyermekklinika, egyetemi tanár

Tartalom

- A betegség neve, szinonimák
- Definíció
- Epidemiológia
- Klinikai tünetek, lefolyás
- Diagnózis, metodikák, kritériumok
- Differenciáldiagnosztika
- Prenatalis dg, szűrés
- Kezelés
- Prognózis



Bevezetés

Az MPS VI a lysosomális tárolási betegségek csoportjába tartozik,

progresszív tüneteket okoz,

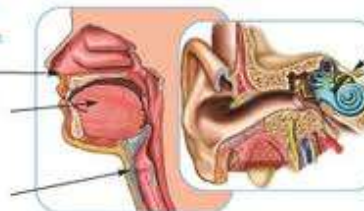
Sok szervrendszert érint

Dermatán szulfát felszaporodást okoz

Recurrent rhinosinusitis

Upper airway obstruction

- Copious pulmonary and nasal secretions
- Adenotonsillar hypertrophy
- Macroglossia
- Short neck
- Abnormally shaped, overlapping epiglottis
- Thickened vocal cords
- Narrowed trachea



Sensorineural or conductive hearing loss

- Due to deformities in spiral and vestibular ganglion cells
- Thickened middle ear secretions
- Chronic eustachian tube obstruction

Recurrent otitis media

Persistent middle ear effusion



VARIABLE RATE OF DISEASE PROGRESSION

RAPIDLY ADVANCING ←

→ SLOWLY ADVANCING



Betegség neve, szinonimák

- Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI)
- MPS 6
- Maroteaux-Lamy szindróma
- N-acetylgalactosamine-4-sulfatase hiány
- Arylsulfatase B hiány, ASB hiány



Definíció

- Autoszomális recesszív módon öröklődő lysosomalis tárolási betegség
- 1963-ban Pierre Maroteaux és Maurice Lamy írta le
- Arylsulfatase B gén hibája, amely az 5. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el
arylsulfatase B enzim hiány - GAG lebontás sérül - dermatán szulfát intracelluláris felgyülemelése, fokozott ürítése a vizeletben



Epidemiológia

- Ritka betegség, világszerte eddig kb 110 esetet diagnosztizáltak, az összes MPS 2-4 %-t teszi ki Skandináviában, 16%-át Portugáliában és 18%-át Braziliában
- Születési prevalencia etnikumtól függő:
 - 1: 43 261 török bevándorlók Németországban
 - 1: 1 505 160 születésre Svédországban
- Valódi prevalencia csak az újszülöttkori szűrővizsgálatokkal határozható meg

Klinikai tünetek

A kórkép klinikai megjelenése nagymértékben függ a kezdeti tünetek kialakulásának idejétől és betegség progressziójától

- Magas GAG ürités- korai, gyors progresszió (1)
(alacsonynövés: 80-120 cm magasság, fáradékonyság, csökkent légzésfunkció, ízületi deformitás, mozgáskorlátozottság)
- Alacsony GAG ürités- enyhe, lassan progrediáló forma
(140 cm testmagasság, jobb fizikai tűrőképesség, kevesebb szerv érintettsége)

1: Swidler et al: Am J Med Genet 2005, 134A:144-150

Klinikai tünetek

Gyorsan progrediáló forma

- Kezdeti tünetek 2-3 éves kor alatt
- Növekedés meglassulása 1 é kor után, teljes megtorpanás 3-4 é kor között-120 cm alatti végleges magasság
- Kifejezett mozgáskorlátozottság 10 éves korra
- Megkésett, vagy elmaradt pubertás
- Nyaki gerinc kompresszió
- Légzési elégtelenség
- Sebészeti komplikációk
- Keringési elégtelenség 20-30 éves kor között

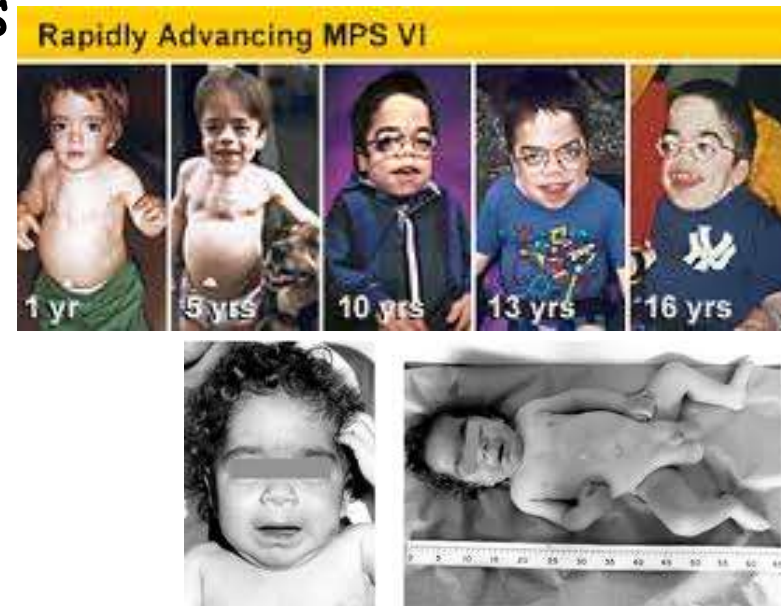


Figure 1 - MPS patient: Type I (11y).

Klinikai tünetek

Lassan progrediáló forma

Slowly Advancing MPS VI



- Kezdeti tünetek később jelentkeznek
- Nem jellegzetes eltérések láthatók, nehéz felismerni
- Ált. tinédzserkorra v ifjú felnőttkorra válnak nyilvánvalóvá a tünetek
- Vázdeformitások kialakulnak (carpal tunnel sy, csípő dysplasia)
- Szívbillentyű betegség
- Ismételt sinusitisek, halláscsökkenés





13 months



3 years 1 month



5 years



9 years 7 months



10 years 6 months



8 years 6 months



11 years 5 months



14 years



16 years 10 months



19 years 1 month

Diagnózis

Kritériuma

- ASB enzim aktivitás mérése leukocytákban vagy fibroblastokban (akreditált laboratórium !)
- Másik mért sulfatase enzim normál szintje
- ARSB gén mutációs analízise

Diagnózist alátámasztja

- Fenotípus eltérések (alacsony termet, dysostosis, billentyűhibák, hepatosplenomegalia, macrocephalia...)
- Magas GAG ürítés, amely az ERT mellett szignifikánsan csökken
- Izolált dermatán szulfát szint növekedés (TLC-vel vagy elektroforesis frakcionálással)

Differenciáldiagnosztika

A differenciáldiagnosztikánál számításba kell venni egyéb MPS betegségeket, mucopolidosist:

- MPS I
- MPS II
- MPS IV A
- MPS VII
- Multiplex sulfatase hiány (MMSD)
- Mucopolidosis I,II,III és IV

Prenatalis diagnózis, szűrés

Azon családok számára lehetséges ahol már diagnosztizáltak MPS VI beteget!

- Chorion boholy mintavétel
- Amnionfolyadékából tenyésztett sejtek
- ASB enzimszint meghatározás
- Ismert mutáció keresése

SZŰRÉS

- Újszülöteknél szárított vérminta (Guthrie papír)

Kezelés

Szupportív és sebészeti kezelés:

Ált. egészségi állapot optimalizálása

- Megfelelő táplálás
- Fizikoterápia, foglalkozási tanácsadás
- A megjelenő tünetek egyenkénti kezelése (légzőszervi, kardiológiai, OSAS, kompressziók sebészi oldása...)

Csontvelő transzplantáció (HSCT):

Néhány betegnél próbálták, csontdeformitásokat nem változtatta

Kezelés

ERT

Rekombináns DNS technológiával
előállított fehérje

NAGLAZYME (galsulfase)

Mannóz-6-foszfát receptorhoz kötődik

KIR, cornea, ízületi porcok- nem tudják az enzimet
hasznosítani

Minél korábbi kezelés (újszülött kortól kezdve!) 1



1: McGill et al: Clin Genet 2009

Prognózis

A betegség kimenetele nagyban függ:

- Első tünetek megjelenési idejétől
- Progresszió mértékétől
- ERT vagy HSCT idejének kezdetétől
- Az ellátó orvosi csapat tapasztalatától

100 ug/mg kreatinin feletti GAG ürítés rossz prognosztikai jel

Hosszútávú klinikai vizsgálatok még folyamatban

Saját betegünk

BI: 10 éves 3 hónapos fiú, dysproporcionált, dysmorf
27,9 kg, 124,2 cm

6 éve vizsgálják kül eü intézményekben csontfejlődési
rendellenesség, alacsonynövés, D-vitamin hiány, ízületi
kontraktúrák miatt

Tavaly derült fény corneahomály jelenlétére



Jelenlegi leletei:

Ortopédia: scoliosis lumbalis, dysostosis multiplex,
dysplasia coxae

Kardiológia: MI II fokú

Saját betegünk

Pulmonológia: FEV1: 96 %

12 perces járásteszt: 810 m

Hasi UH: kisfokú hepatomegalia

Labordiagnosztika: kórjelző paramétert nem találtunk a vérben

Vizelet: 35.8 g GAG/mol kreatinin

Enzimdiagnosztika: Arylsulfatase-B: 2.7 ukat/kg protein (norm: 27.7; 17-40)-Svédországban akkreditált laborban mérve Prof. Fekete György kérésére



Saját betegünk

- Enzimpótló kezelést tervezünk, engedélyhez szükséges dokumentáció OEP-hez beadva



Köszönöm a figyelmet!

E-mail: almassy.zsuzsa@t-online.hu

