



Hunter-kór a gyakorló gyermekgyógyász szemével

Nyul Zoltán², Komlósi Katalin¹, Hadzsiev Kinga¹,
Sólyom Alexander², Aszmann Mária és
Melegh Béla¹

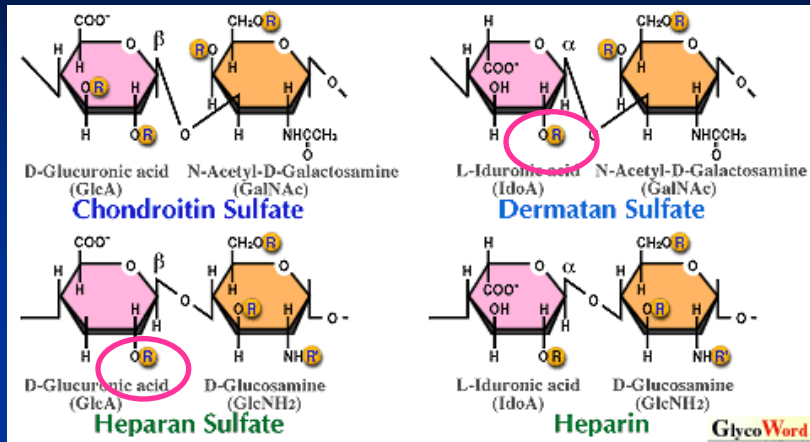
¹ PTE KK, Orvosi Genetikai Intézet

² PTE KK, Gyermekklinika, Pécs

Mukopolysaccharidosis II

- lizoszómalis tárolási betegség, alapja a GAG progresszív felszaporodása (dermatánszulfát, heparánszulfát)
- ritka betegség (1,3 /100 000 élveszületett fiú)
- X-hez kötött recesszív
- iduronát-szulfát szulfatáz enzim deficiencia
- 1917: Charles Hunter: két kanadai 8 és 10 éves fiú

Több szervet érintő, progresszív betegség



GAG
felhalmozódás
számos
szövetben



KIR

Csont/Ízületek

Fül/Orr/Gége

Szem (nincs corneahomály)

Fog

Légutak

Szívizomzat/billentyűk

GIT, máj, lép

Perifériás IR

Bőr, sérvek

tárolás

chronikus
gyulladás?

adhéziós
molekulák
aktivációja?

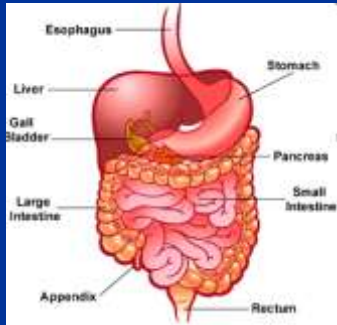


www.LSDSonline.com

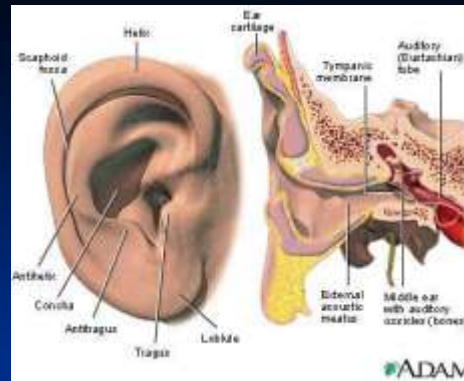




- cornea homály csak mikroszkóposan
- látóidegfő sorvadás
- retinitis pigmentosa



- köldök- és lágyéksérv
- hepato-splenomegalia
- epizódikus, krónikus hasmenés



- rec. otitisek, gromet
- fülfolyás



- rec. felsőlégúti fertőzések
- obstruktív légúti betegség
- alvási apnoe, horkolás



- billenytűmegvastagodás stenosisával, insufficienciával
- BK hypertrophia



- korai, nem gyulladásos eredetű ízületi merevség és fájdalom
- flexiós kontraktúrák, pattanóujj, karomszerű kézdeformitás
- kyphoscoliosis
- dysostosis multiplex

A betegség súlyosságának a spektruma



súlyos
forma

átmeneti

enyhe

iduronát-szulfát-szulfatáz- deficiencia

- korai jelek és tünetek
- súlyos szívtünetek
- fejlődési elmaradás
- halál az első két évtizedben

- enyhe intellektuális érintettség vagy normál

- késői manifeszt.
- normális intelligen.
- lehet közel norm. élettartam

Kezelési lehetőségek

- Enzimpótló kezelés (ERT): idursulfase (**Elaprase**[®], Shire) - humán rekombináns iduronát-szulfát szulfatáz enzim
 - 2006. július 24.: USA, ELAPRASE[®] (idursulfase) FDA engedélyezése
 - 2007 óta Európában
 - 2008 óta Magyarországon is elérhető
- Csontvelő Transzplantáció/ Haemopoetikus Össejt Transzplantáció (BMT/HSCT): nagyon kevés a tapasztalat eddig
- **Palliatív beavatkozások/Szupportív terápia** (Carpal-tunnel-szindróma, műbillentyű-beültetés, ortopédiai műtétek, gyógytorna)

Betegünk kórtörténete

- II/1. G, 41. hét, 4700 g, meconiumos magzatvízből sc., Apgar 9/10.
- perinatalis adaptáció és pszichomotoros fejlődése rendben zajlott
- két évesen haspuffadás: 3 cm-s hepatomegalia
- 5 év: adenotomia és gromet előtt preoperatív vizsgálat vetette fel tárolási betegség gyanúját
- 5,5 éves kora óta idursulfase kezelésben részesül



- Ts:23 kg(25-50 pc), H:106 (25 pc)
- hepatomegalia (4 cm)
- mérsékelt splenomegalia
- rövidebb és vaskosabb metacarpusok és proximalis percek
- lumbalis gerinc: enyhe fokú torsios scoliosis
- kardiológia: jelentős aorta insufficiencia, patológiás aorta – és mitralis billentyű, kisfokú mitralis insufficiencia és a normál felső határán lévő balkamra izomzat
- szemészet: kórjelző eltérést, corneahomályt nem igazolt
- panaszmentes, élénk kisfiú, focizik, a terhelést jól bírja
- 6 perces járásteszt: normál

Diagnosztika

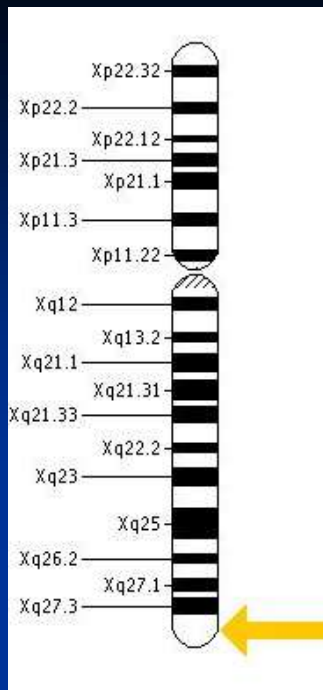
■ 5 évesen:

- vizelet össz GAG: 50,7 mg/mmol kreatinin (N:4,9-8,0 mg/mmol kreatinin)
- magas arányú dermatánszulfát- és heparánszulfát-ürítés
- iduronátszulfát-szulfatáz: közel 0 uM/g/perc aktivitás

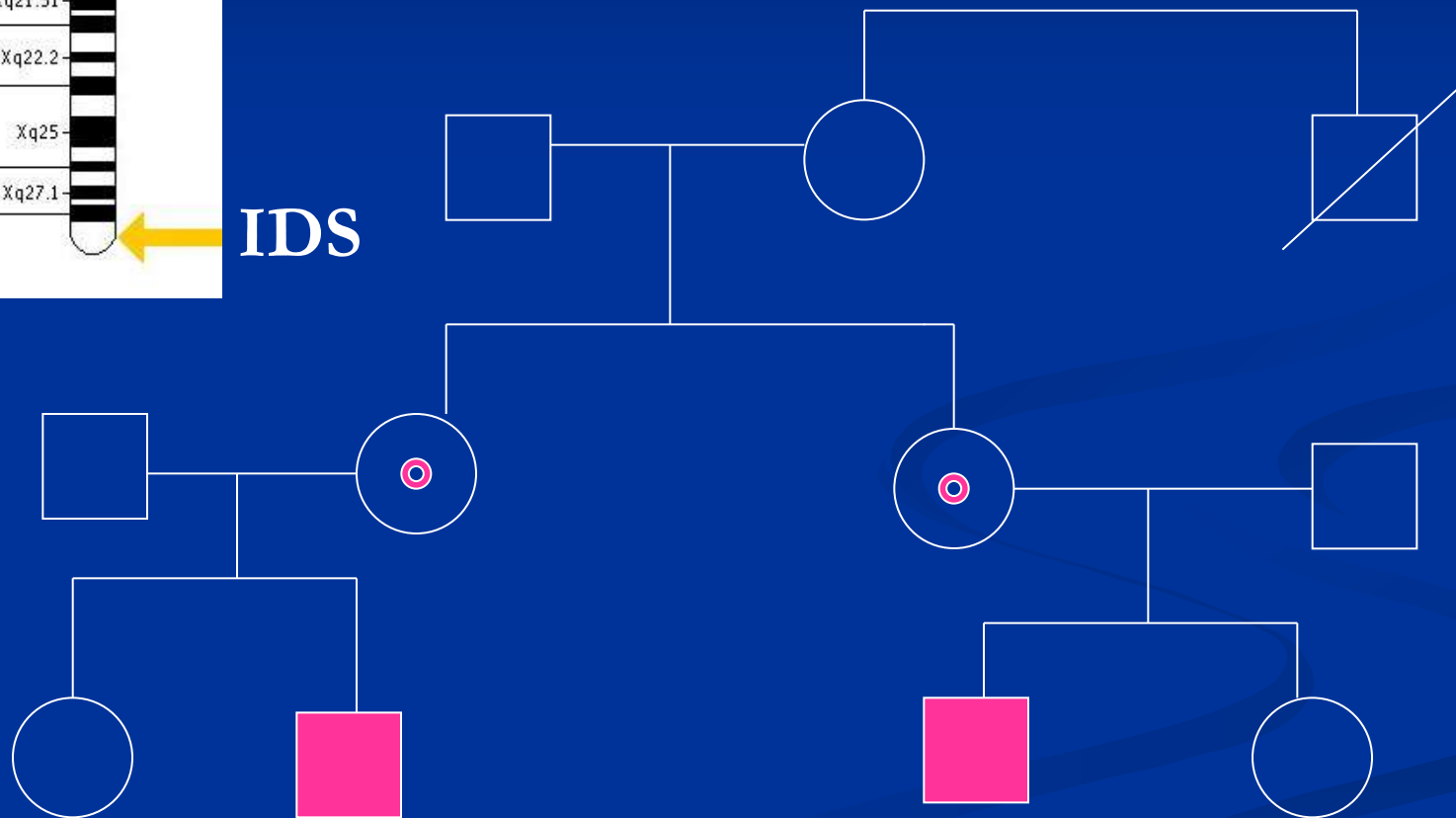
■ 5,5 évesen:

- iduronátszulfát-szulfatáz gén mutációanalízise:
 - 2. exon: c.182C>T→Ser-Phe
- irodalomban eddig még nem ismert
- konzervált génrégiót érint

Családfa-analízis



IDS



c.182c>T
p.S61F

c.182c>T
p.S61F

- TS: 16 kg (10-25 pc), H: 107 cm (25-50 pc), FK: 51 cm (-1SD)
- hepatomegalia (3 cm)
- lép nem tapintható
- rövidebb és vaskosabb metacarpusok és proximalis percek, csontkora 3,2 évvel marad el
- kardiológia: a bal pst IV-ben észlelhető ártalmatlan systolés zörej mellett vaskosabb szerkezetű mitralis billentyű, mely beáramlási akadályt nem okoz
- szemészet: corneahomály nincs
- ortopédia:
 - vállízületi kontraktúrák
 - Perthes-kór
 - mko. displasiás, patológiás femurfej, lapos vápafej

Az egyedi méltányosságú ERT engedélyezésének „állomásai”

- 2011. szeptember 30: komplett Hunter-diagnosztika, engedélyezési kérelem benyújtva
- 2011. november: felszólítás hiánypótlásra (6MWT, koponya MR)
- 2011. január: döntés még folyamatban
- 2011. február 26. „Ritka Betegségek Világnapja”
 - OEP a döntést a NEFMI-nak adta át
 - veszélyben forgott az összes ERT engedélyezése
- 2011. április 14: Elaprase ® mindkét gyermeknek engedélyezve

Kezelés és Követés

- 2011. május 2. óta idursulfase (Elaprase[®], Shire) enzimpótló infúziós kezelés (0,2 mg/kg hetente egyszer), jelenleg 18 hete
- az eddigi kezelések során IRR nem alakult ki
- a terápia elkezdésekor és félévente:
 - EKG+echokardiographia
 - hasi UH
 - légzésfunkció
 - ízületi státusz-felmérés, 6MWT
 - vizelet GAG-ürítés (heparin-cofaktorII-prothrombin komplex)
 - antitestek
 - szemészet
 - FOG+audiometria
 - SEP/MR (kraniocervikális átmenet érintettsége)

Konklúzió

- az eddigi adatok alapján az enzimpótló kezelés képes lassítani a betegség progresszióját és szubjektív állapotjavuláshoz vezet Hunter-kórban
- mivel a tárolási betegségek egyre több formájában érhető el specifikus, oki terápia, s a minél korábban kezdett kezelés vezet a legjobb eredményhez, a kezelhető kórképek felismerése, kiszűrése rendkívüli fontosságú

A kihívások betegsége

- Orvos
 - „Lehet-e a gyermeknek tárolási betegsége?”
- Az ellátó szervezet
 - Képzett specialisták
- Tudomány
- Az egészségügyi rendszer
 - Egészségügyi politika - politikai egészségügy
- A beteg és családja

Szakmai - és betegszervezetek

- jelenleg 7 MPSII beteg részesül ERT terápiaiban Magyarországon
- 2011. június 3.: Magyar Hunter Szakértői Testület
- 2011. szeptember 30.-október 2.: 17. Magyar MPS és társult betegségek konferenciája
- www.mpstarsasag.hu

Köszönetnyilvánítás

- Az Orvosi Genetikai Intézet csapatának, akik a diagnosztikában, kezelésben és követésben közreműködnek:
 - Prof. Dr. Kosztolányi György
 - Dr. Bene Judit
 - Szántó Ferencné
 - Dr. Aszmann Mária
 - Bondor Berta
- A kezelést és követést végző munkatársaknak:
 - Dr. Sólyom Alexander, Dr. Nyul Zoltán
 - PTE Gyermekklinika munkatársai: Fertőző osztály nővérei
- A Mainzi Anyagcsere-Labornak (Prof. Michael Beck)
- A Rostocki Centogene Molekuláris Genetikai Labornak
- Shire munkatársainak:
 - Dr. Breznay Ferenc