



Leányfalu 2011. okt. 1.
**XVII. MPS és társult betegségek konferencia
és családi találkozó**



**Mi lenne igazán hasznos a tárolási
betegségek diagnosztizálása során?**

[dr Sólyom Enikő]

Egy klinikus gondolatai – Mi lenne jobb? Mire van lehetőség?

- Antenatalis
- Populációs újszülöttkori
- Biokémiai markerekkel végzett
- Klinikai



screening

Lysosomal betegségek /LSD/

- > 40 genetikai kórkép ismert
- A háttér: lysosomális enzim hiányt követő szubsztrát felhalmozódás a sejtekben
- **Prevalencia 1: 7 700 újszülött**
- **Jellemzi: életre szóló progresszió, rendkívül változatos klinikai kép, sok szervi érintettség, eltérő súlyosság, többnyire (terápia nélkül) letális kimenet**

Veleszületett anyagcserebetegségek

Patofiziológiai felosztás (Saudubray1995)

- I. **A komplex molekulák** szintézisének vagy katabolizmusának zavrai. Jellemző a progresszivitás. Pl: lizozomális és peroxizomális betegségek
- II. **Intermedier anyagcsere zavarok**. Jellemzi: biokémiai blokk, kóros metabolit akkumuláció.
Pl.aminoacidopathiák, organikus aciduriák
- III. **A szervezet energia-termelését, felhasználását érintő anyagcsere betegségek** . Jellemzőek a máj, szív, izmok, agy eltérései. Pl: a glukoneogenezis zavarai

A raktározási betegségek sokszínűek: Lysosomális kórképek

■ Sphingolipidosis

Fabry, Gaucher,
Niemann Pick A.B,
Krabbe, MLD

■ Oligosaccharidosis

Fucosidosis,
Mannosidosis
Sialidosis

■ Mucopolysaccharidosis

MPS I, MPS II,
Sanfilippo, Morquio
MDS

■ Egyéb

Pompe
Mucolipidosis
Ceroid lipofuscinosis

A klinikai kép:

Változatos a manifesztációs idő és a kórlefolyás tekintetében

Infantilis - Csecsemőkori kezdetű:

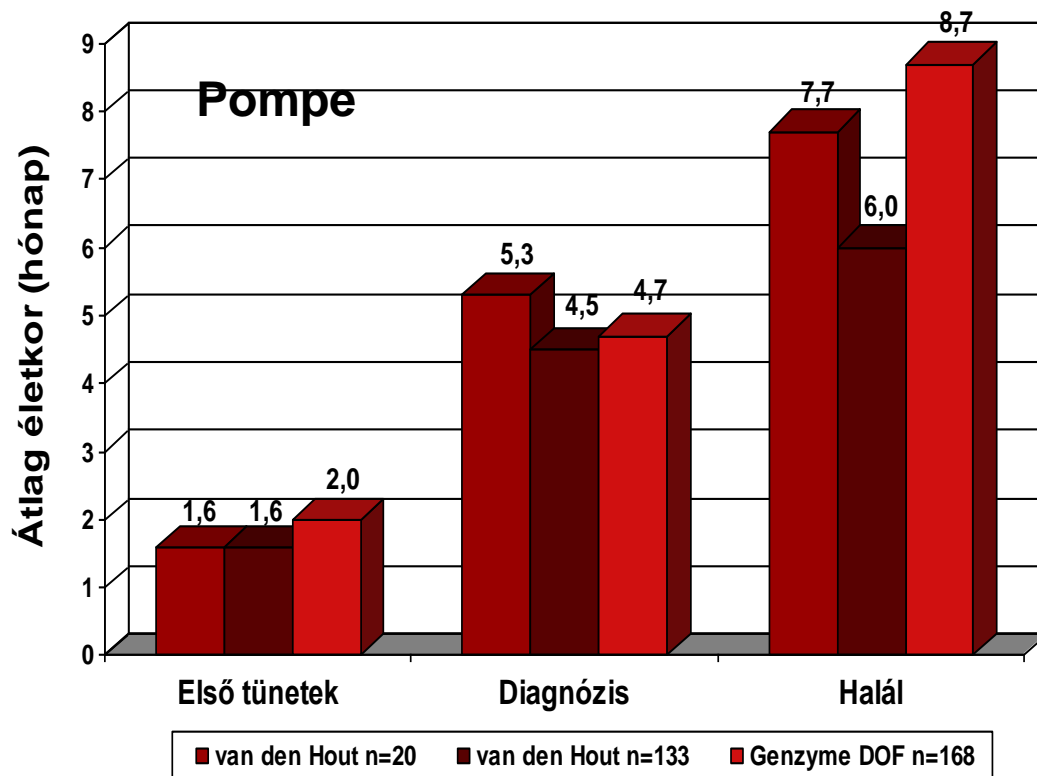
- Jellemzi a gyors progresszió
- A halál 1 éves életkor előtt bekövetkezik, vagy kialakul egy definitív, súlyos állapot

Késői kezdet:

- A tünetek bármikor kezdődhetnek a gyermek és felnőtt korban
- Lassabban progrediáló de gyakran halálos

Juvenilis kezdet

A természetes kórlefolyás: korai kezdet rossz prognózist jelent



van den Hout HMP, et al. *Pediatrics*. 2003;112:332-340.
Data on file, Genzyme Corporation.

Célszerű törekvés tárolási betegségekben

Állítsunk fel diagnózist **6-24** hónapos
kor között



Korai manifesztáció esetén

■ **HOGYAN?**



Klinikai kép

Klinikai tünetekre alapozott diagnózis esetén **hosszú az út az első gyanús tünettől a betegség felismeréséig**

A betegség előrehaladásával a dg felállításának esélye nő, a betegség kezelhetőségének lehetősége csökken.

Populációs screening

Kritériumok WHO 1968

A betegség megfelelő gyakoriságú

Megfelelő érzékenységgű -magas specificitású és szenzitivitású (nincs fals pozitív, negatív)
tömegvizsgálatokra alkalmas, olcsó módszer

A terápia adott, jó effektusú

Bizonyított, hogy korai diagnózis nélkül irreverzibilis elváltozások jönnek létre

A betegség prognózisa javul (pl. cystás fibrosis)

Populációs screening

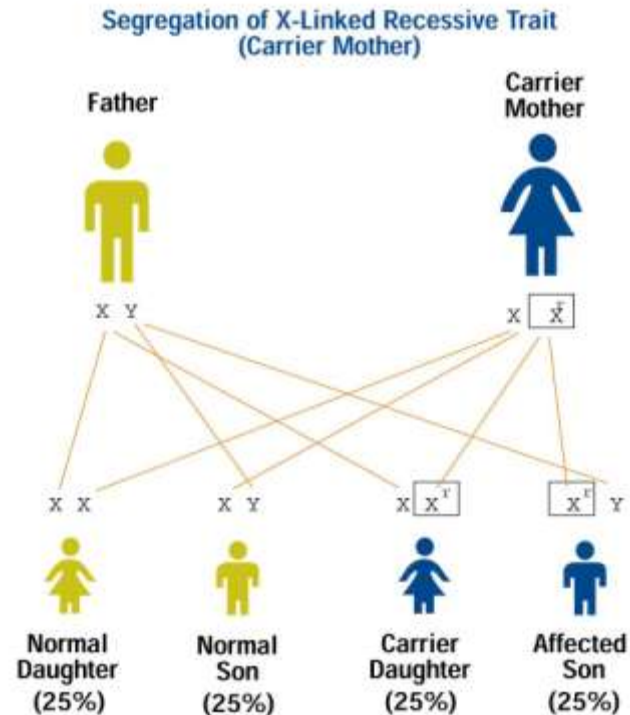
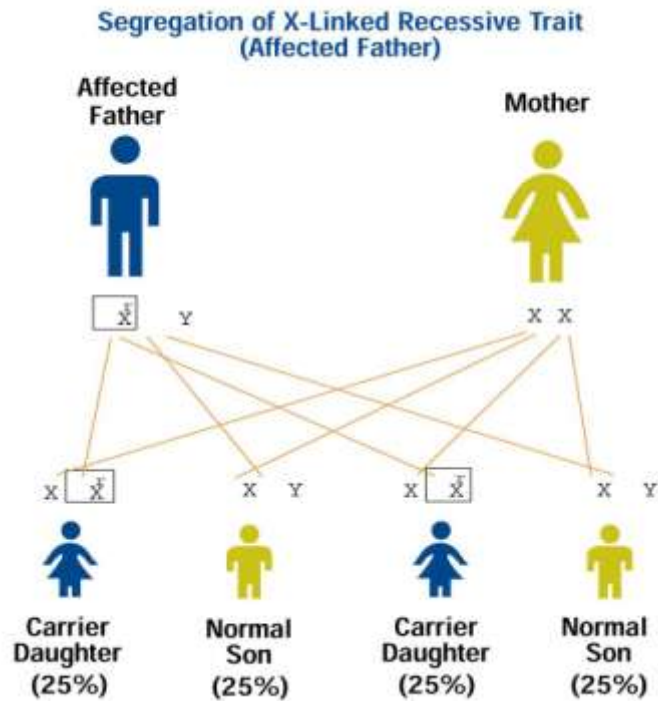
Hazánkban

- **1968** Szeged dr Szabó Lajos
- **1975. Eü-i rendelet – PKU**
- **1976** Galactosaemia
- **1982** Hypothyreosis
- **1989** Biotinidase def.
- **2007** + 22 (organikus aciduriák, zsírsav oxidáció, AS, egyéb)

Populációs screening

- **Újszülöttkorban**
- Később manifesztálódó betegségek esetében **gyermek vagy adolescens korban** végzett genetikai tesztek. Még nem tisztázott, hogy ezek mennyiben csökkentik a kórkép morbiditását, mortalitását
- Újszülöttkorban – **szülő által választható módon**

Öröklődési minta: aut. rec. X-hez kötött



Előfordulási gyakoriság: széles határok között változó

Mucopolysaccharidosisok

- MPS I-H 1: 100 000
- **MPS I-S 1: 1 000 000**
- MPS IH/S 1: 300 000
- MPS II 1: 100 000
- MPS III-A 1: 130 000

Mucopolisaccharidosisok

- MPS IV A 1: 200 000
- MPS VI 1: 200 000
- **MPS VII 1: 1 500 000**
- MPS IX ?

Előfordulási gyakoriság: széles határok között változó

Pompe betegség	Incidencia
Csecsemőkori kezdetű	1/138,000 (1/43,000-1/536,000)
Késői kezdetű	1/57,000 (1/27,000-1/128,000)
Össz-incidencia*	1/40,000 (1/17,000-1/100,000)

Ausems MGEM, et al. *Community Genet.* 1999;2:91-96.

Hirschhorn R, et al. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 2001:3389-3420.

Veleszületett anyagcserebetegségekre figyelmeztető korai jelek A

- **Metabolikus acidozis**
- **Perzisztáló hányás**
- **Táplálási nehézségek**
- **Generalizált izom hyp.**
- **Organomegalia**
- **Hypoglikaemia**
- **Hyperammonaemia**
- **Hyperbilirubinaemia**
- **Szokatlan illat**
- **Táplálásra szokatlan válasz**

Veleszületett anyagcserebetegségekre figyelmeztető korai jelek B

- Vontatott szomatikus, mentális, motoros fejlődés
- Fejlődés megtorpanás
- A megszerzett funkciók leépülése
- Convulsiók
- Vesekövek
- Myopathia
- Cardiomegalia
- Recidiváló hányások (váratlanúl)
- Vannak tünetmentes periódusok
- Stressz, infekciók provokáló tényezők
- Látás, hallás fogyatékoság

Hol keressük a betegeket?

MPS

- Újszülöttkorban épnek látszó
- 6-24 hónapos kor között megtorpanó fejlődésű
- Gyakran hurutos
- Adenoid, köldöksérvvel operált
- Változó arckarakterű
- Változó kézügyességű, járású, tartású

Fabry kór

- Bal kamra hypertrophiások 3 - 4% (Nakao 1995, Sachdev 2002)
- Dializált vesebetegek 1-1,5% (Czartoryksa 2002)
- Fiatalkori stroke ...%

Lépésről lépésre változó klinikum

1 év



3 év



4 év



5 év



Biomarkerek

- Proteinek
- Lipidek
- Gátlótestek
- A raktározódó anyag jó biomarker → a dg felállítását, a progresszió megítélését, a terápia hatásának lemérését is segítheti
- Enzimaktivitás vizualizálása, mérése

Biomarkerek Glycosaminoglycanok különböző MPS- típusokban



Biomarkerek	Típus								Klinikum
	I	II	III	IV	VI	VII	IX		
■ Dermatan sulfat	++	++			++	+			csontok, belszervek.
■ Heparan sulfat	+	+	+				n/+		ment. ret.
■ Keratan sulfat				+					csontok
■ Chondroitin s	+			(+)		+	++		nanosomia

Diagnózist segítő jelek (Fábry)



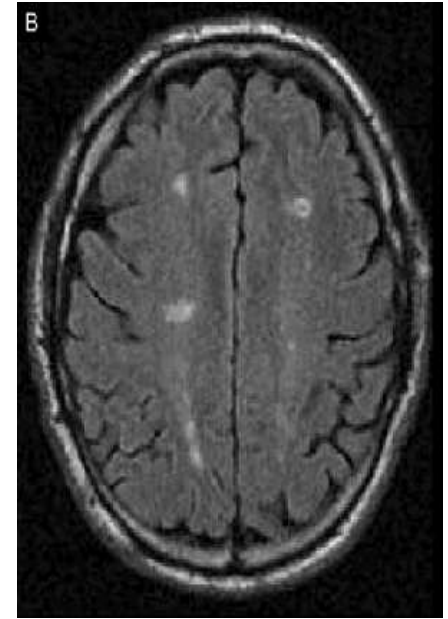
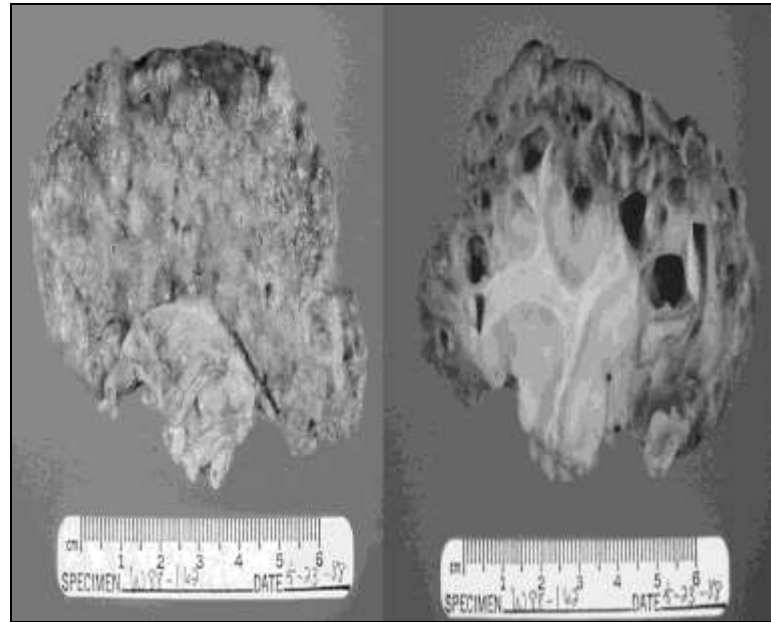
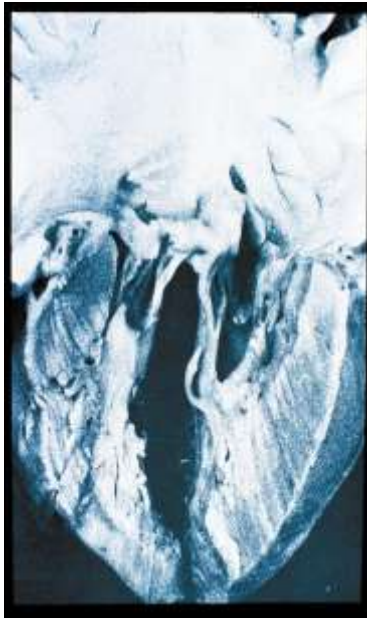
Kolbász-szerű,
megvastagodott, kanyargós erek Fábry
kórban

R. J. Desnick,

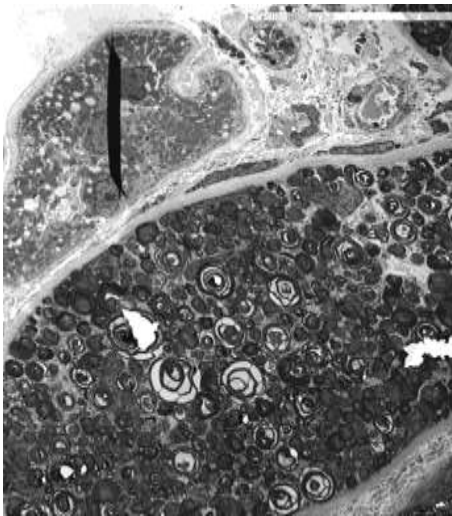


Angiokeratomák

Késői szövődmények – súlyos hypertrophiás
cardiomyopathia, arrythmiák, veseelégtelenség
stroke (multiplex) és korai halál

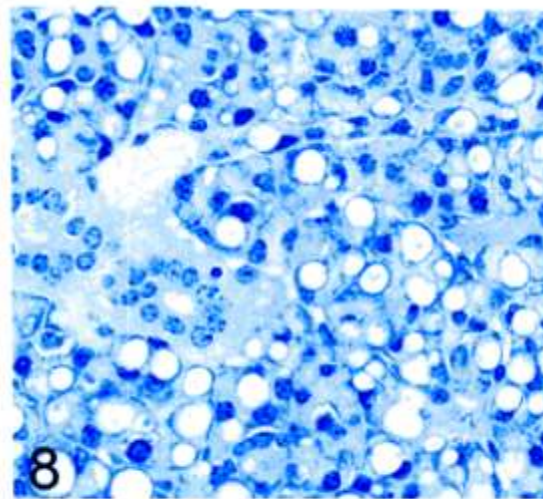


Szövetteni kimutatás



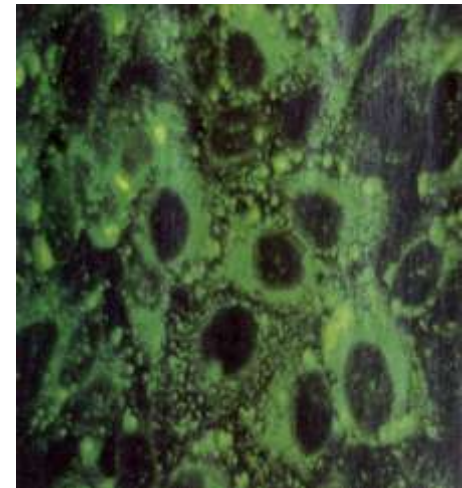
Lamelláris szerkezet

Fábry



Parotid salivary gland; 2-year-old *Gnptg*^{-/-} mouse. There is marked disruption of normal cellular and tissue structure by large ballooning vacuoles. HE.

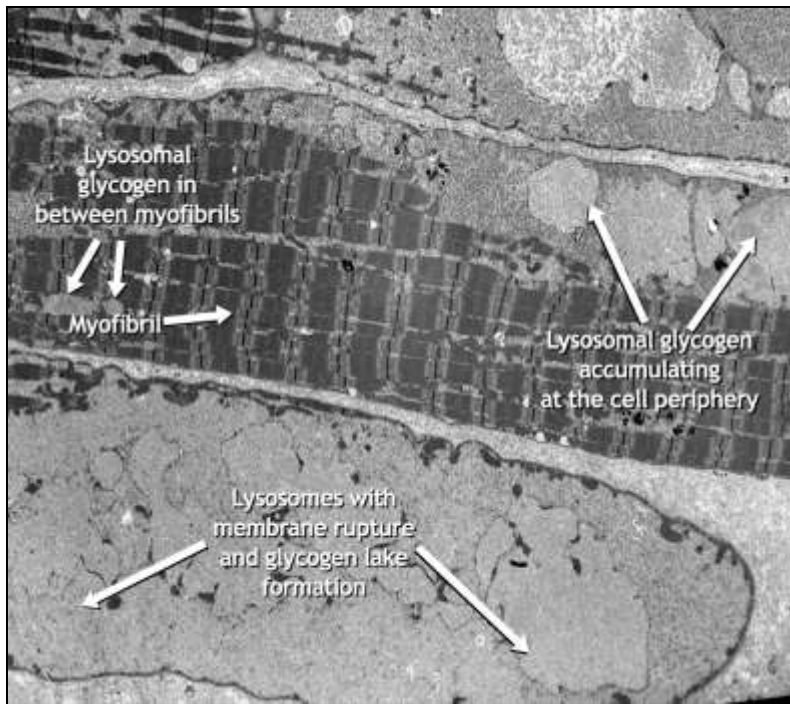
Vacuolák



Enzimaktivitás
fluorscens technikával

MPS

POMPE A myofibrillumok helyét glycogen foglalja el, egyidejű izom-szövet destrukcióval



Raben N, et al. *Curr Mol Med.* 2002;2:145-166.

GB 5 éves hypoplasiás vápák és halcsigolyák



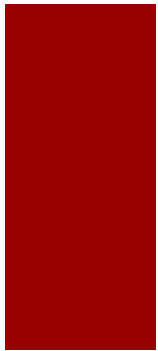
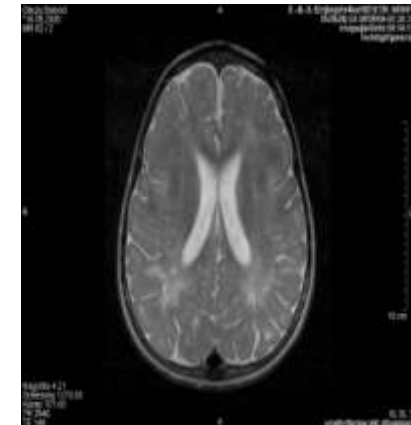
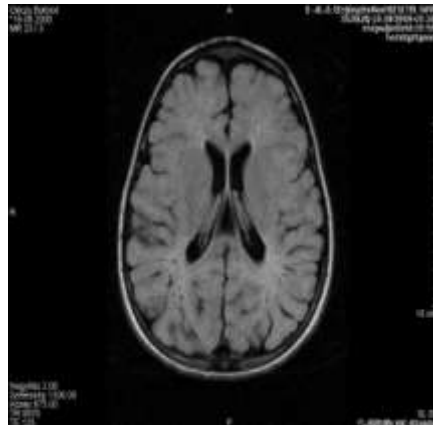
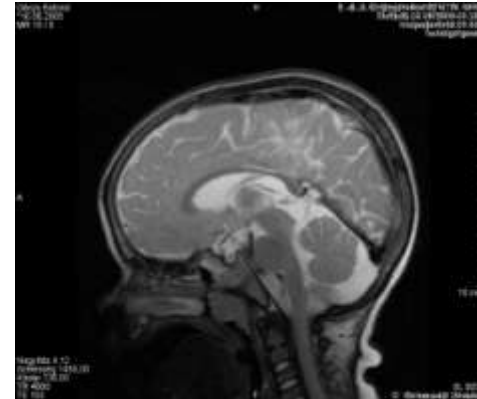
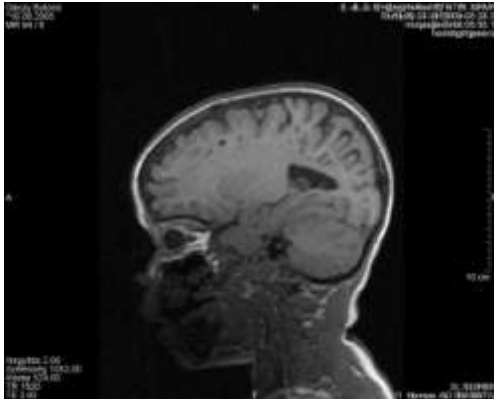
MPS: súlyosabb elváltozások

K.P.960513

04.02.



GB 4 éves agyi NMR (atrophia)



Differenciál diagnózis MPS- ML

Dg.	Hydrops foetalis	Arc, csont	Organo-megalia	Ment. Ret.	Cornea borusság	Cseresznye p.folt	GAG ürítés/ OS.	vakuolák
MPS I.	-	++	++	++	++	-	+	-
MPS II.	-	++	+	++	-	-	+	-
MPS III.	-	(+)	(+)	++	-	-	(+)	-
MPS IV.	(+)	+	(+)	-	(+)	-	(+)	-
MPS VI.	-	+	+	-	++	-	+	-
MPS VII.	(+)	+	+	+	+	-	+	-
Multiplex S.D.	(+)	++	+	++	++	(+)	+	-
ML II.	-	++	+	++	(+)	-	-	+
ML III.	-	+	(+)	(+)	+	-	-	+
ML IV.	-	-	+	(+)	-	-	-	-

Jelzés: ++



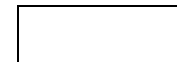
+



(+)

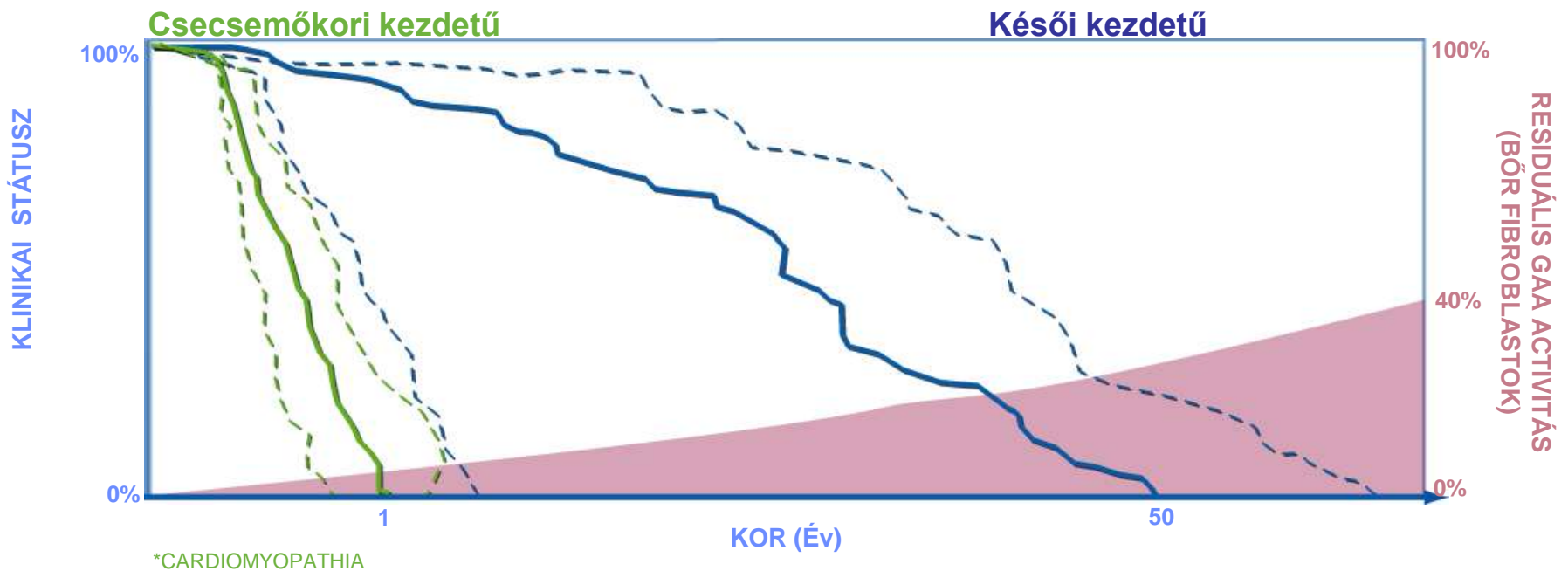


-



Enzimaktivitás : eltérő

Hirschhorn R, et al. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001:3389-3420



Reziduális GAA aktivitás általában fordítottan arányos a betegség súlyosságával

POMPE: csecsemőkori kezdetű

késői kezdetű

< mint a normál 1%-a

< mint a normál 40%-a

Molekuláris genetikai dg

- Az individuális dg számára költséges, de szükséges (pl. terápia indítás, antenatalis dg)

Követelmények

- Szenzitivitás
- Specificitás
- Mit mond az orvos számára?
- Hogyan befolyásolja a kezelést, kórlefolyást?
- Költség- hatékonyság

Molekuláris genetikai dg

Követelmények:

- Pontos megfontolt indikáció
- Megfelelő, validált laboratórium
- Az eredmény a paciens/család számára genetikai tanácsadás keretében közölhető

Molekuláris genetikai dg

- **Céljuk:** mindkét allélon megtalálni a betegséget okozó elváltozást
- **Gond:** az anyagcsere utak nem szeparáltak, hanem egy komplex rendszerben hálózatban működnek. A különböző enzimatis lépések egymást befolyásolva zajlanak. Vannak kiegészítő gének. A genotípus nem mindig egyezik a fenotípussal

Klinikai kép

Klinikai tünetekre alapozott diagnózis esetén **hosszú az út az első gyanús tünettől a betegség felismeréséig**

A betegség előrehaladásával a dg felállításának esélye nő, a betegség kezelhetőségének lehetősége csökken.

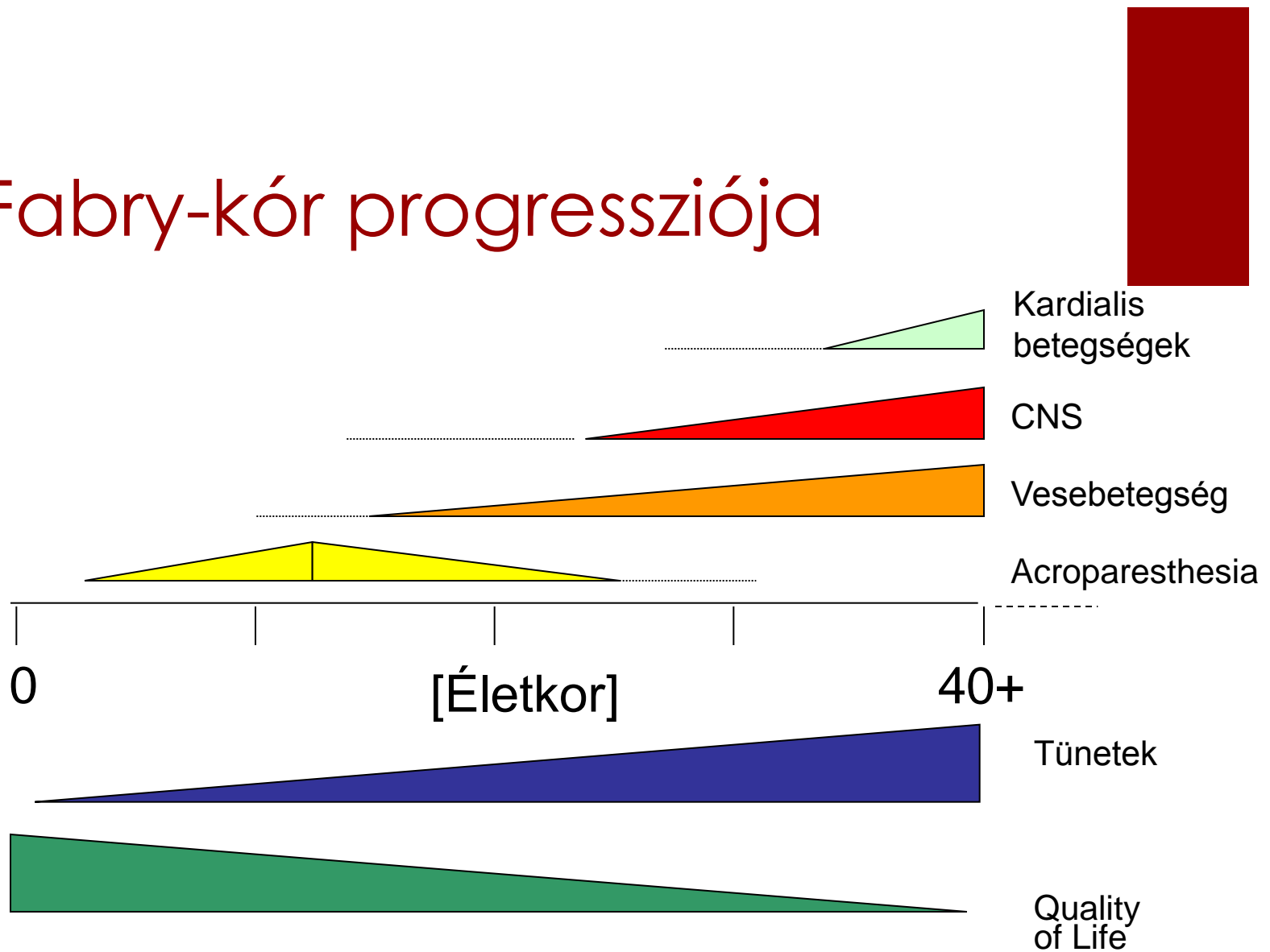
Célszerű törekvés tárolási betegségekben

Állítsunk fel diagnózist **6-24** hónapos
kor között

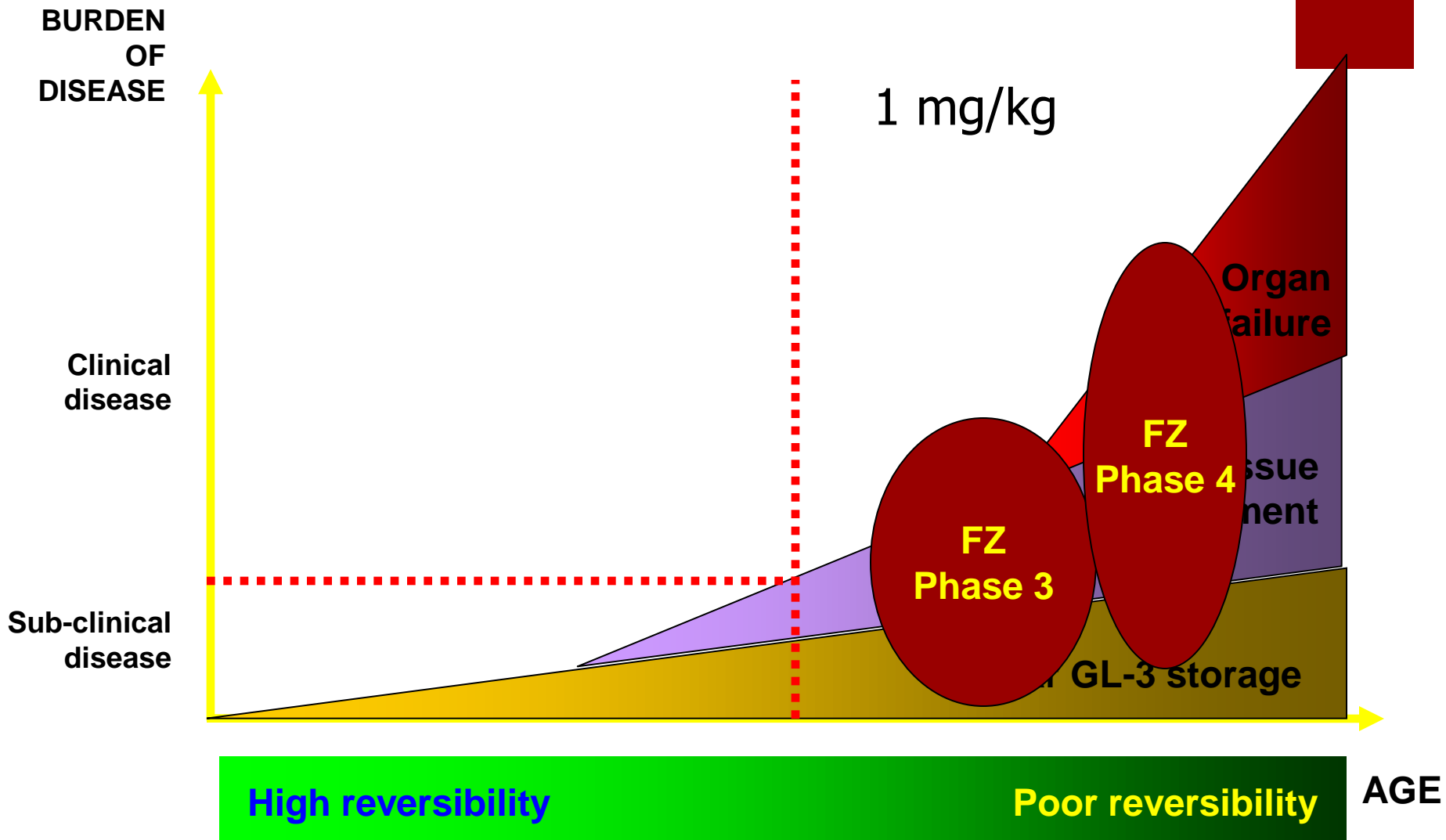


Korai manifesztáció esetén

Fabry-kór progressziója



Study of ERT in different stages of progression (Fábrý)



The 20 Most Expensive Drugs in America

Soliris	Alexion Pharm.	\$ 409,500 a year.	Monoclonal antibody drug treats a rare disorder in which the immune system destroys red blood cells at night.
Elaprase	Shire	\$ 375,000 per year.	Treats Hunter's syndrome, a metabolic disorder.
Naglazyme	BioMarin	\$ 365,000 a year.	Treats rare connective tissue disorder.
Cinryze	ViroPharma	\$ 350,000 a year.	Treats hereditary angioedema.
Arcalyst	Regeneron	\$ 250,000 a year.	Anti-inflammatory for pts with impaired immune system.
Myozyme	Sanofi	\$ 300,000 per year.	Treats Pompe disease.
Cerezyme	Sanofi	\$ 200,000 per year.	Treats Gaucher disease.
Fabrazyme	Sanofi	\$ 200,000, per year.	Treats Fabry disease.
Aldurazyme	Sanofi	\$ 200,000, per year.	Treats Hurler syndrome.
Provenge	Dendreon	\$ 93,000 per year.	Treats prostate cancer.
Erbix	Eli Lilly	\$ 80,000 per year.	Treats lung cancer.
Folotyn	Allos Ther.	\$ 60,000 per two-month treatment.	Treats a rare type of lymphoma.
Lemtrada	Sanofi	\$ 60,000.*	Treats multiple sclerosis.
Avastin	Roche	\$ 50,000 a year.	Treats colon cancer.
Jevtana	Sanofi	\$ 48,000 per year.	Treats prostate cancer.
Gilenya	Novartis	\$ 40,000 per year.	Treats multiple sclerosis.
Zytiga	J&J	\$ 40,000 per year.	Treats prostate cancer.
Xgeva	Amgen	\$ 21,500 per year.	Treats prostate cancer.
Tofacitinib	Pfizer	\$ 20,000 a year.*	An anti-inflammatory biologic.
Fuzeon	Roche	\$ 20,000 per year.	Treats HIV.

A legdrágább gyógyszerek az USÁ-ban: egyéb kórképekben: Dollár/év

/ <http://www.scribd.com/doc/59435088/Pharma-Chronicle-JULY-2011>


- | | | |
|-----------------------|----------------|------------------------|
| ■ Soliris(Alexon Ph) | 409 500 | ■ Monoclon. antitest |
| ■ Cinryze(Vio Pharma) | 350 000 | ■ Herediter angioedema |
| ■ Erbitux(EliLilly) | 80 000 | ■ Tüdő tu. |
| ■ Avastin (Roche) | 50 000 | ■ Colon cc |
| ■ Fuzeon(Roche) | 20 000 | ■ HIV |

87 223 500 HUF  **4 260 000HUF**

A legdrágább gyógyszerek az USA-ban: Tárolási betegségekben: Dollár/év

[/ http://www.scribd.com/doc/59435088/Pharma-Chronicle-July-2011](http://www.scribd.com/doc/59435088/Pharma-Chronicle-July-2011)

- Elaprase(Shire) 375 000
- Naglazyme (Bm) 365 000
- Myozyme(Sanofi) 300 000
- Cerezyme(Sanofi) 200 000
- Fabrazyme(Sanofi) 200 000
- Aldurazyme (Sanof)200 000
- Hunter
- Marataux-Lamy
- Pompe
- Gaucher
- Fábry
- Hurler

79 875 000 HUF  42 600 000 HUF

Megoldás

- Újszülöttkori szűrővizsgálatok

