

# Célkeresztben a Mucopolysaccharidosok

Almássy Zsuzsanna  
oszt. vez. főorvos  
Heim Pál Kórház  
Toxikológia és Anyagcsere  
Osztály

# Vázlat

- Lysosomal betegségek biológiai háttere
- MPS I
- MPS II
- MPS IIIA-D
- MPS IVA and B
- MPS VI
- MPS VII
- Terápia (korai enzimpótló kezelés )

# LIZOZOMÁLIS TÁROLÁSI BETEGSÉGEK

- Lysosomal enzimhiány következtében szubsztrát felszaporodás a sejtekben
- Több, mint 40 kórképből álló betegségcsoport
- Össz gyakoriság 1:7700 újszülött, de egyenként ritka betegség
- Általában progresszív kórforma, nagyon változatos megjelenési formákkal, tünetekkel

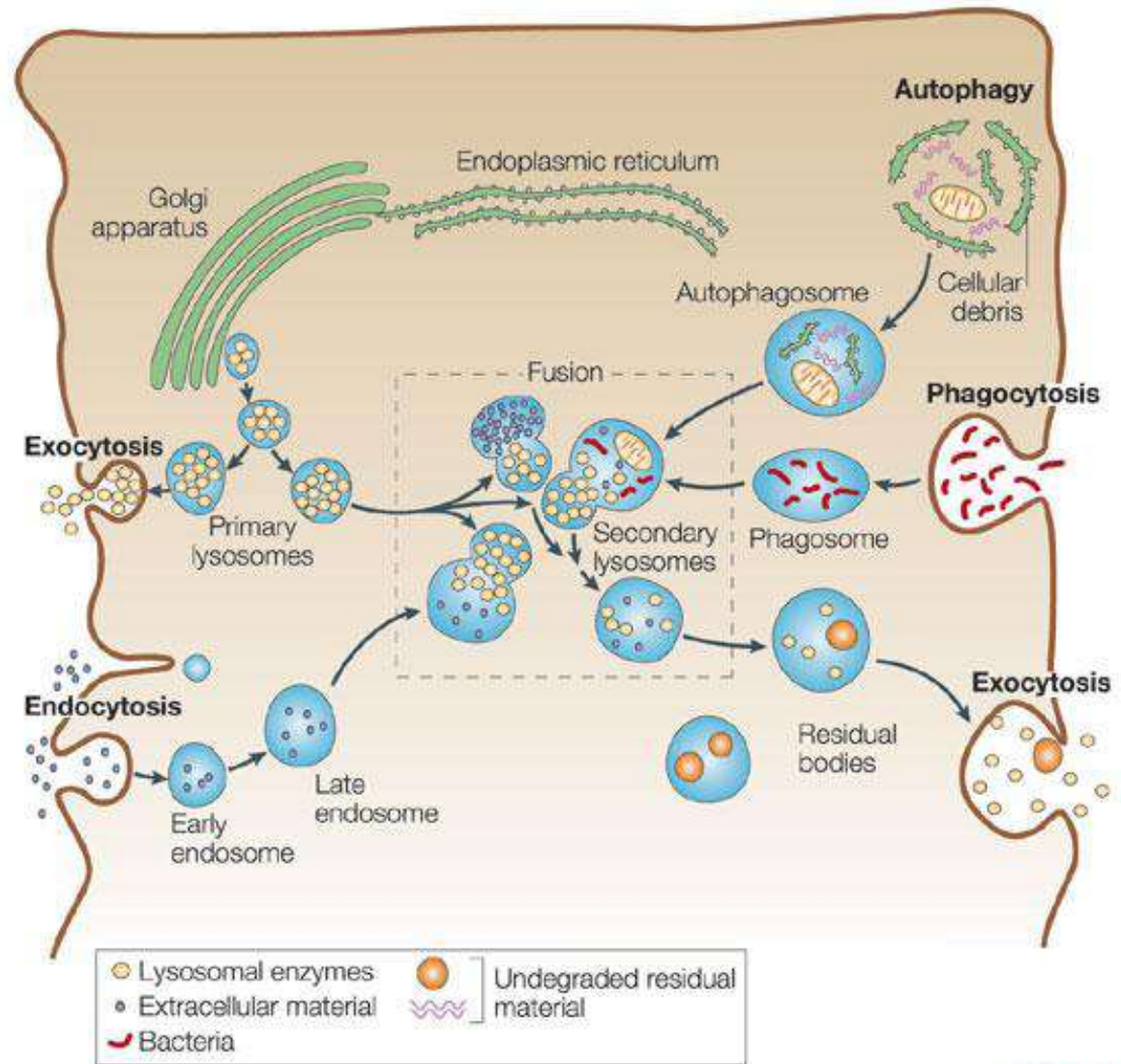
# LSD Biokémiai háttér

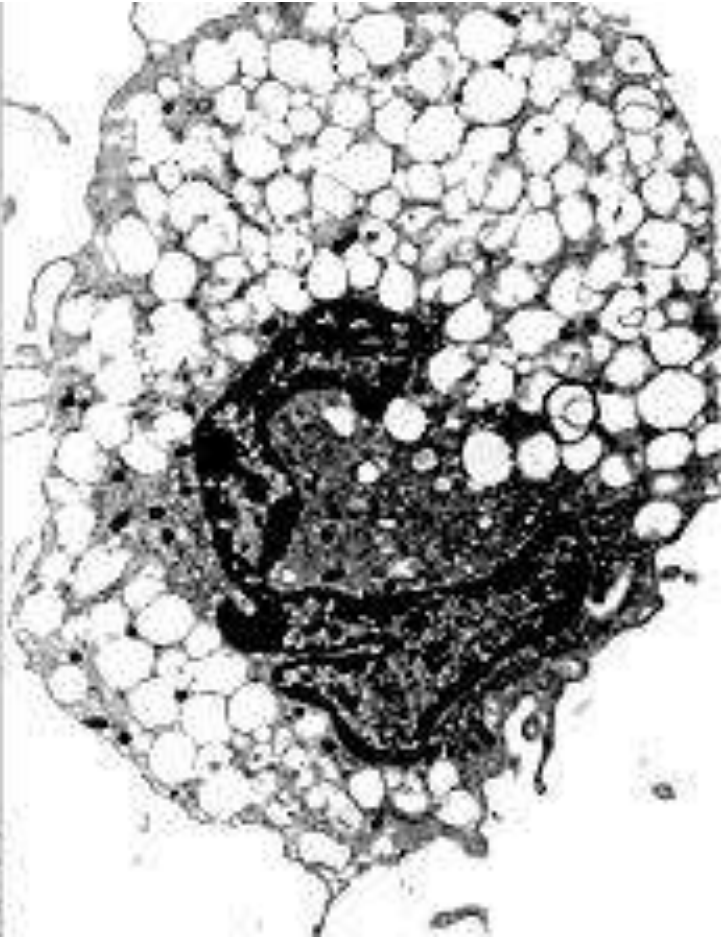
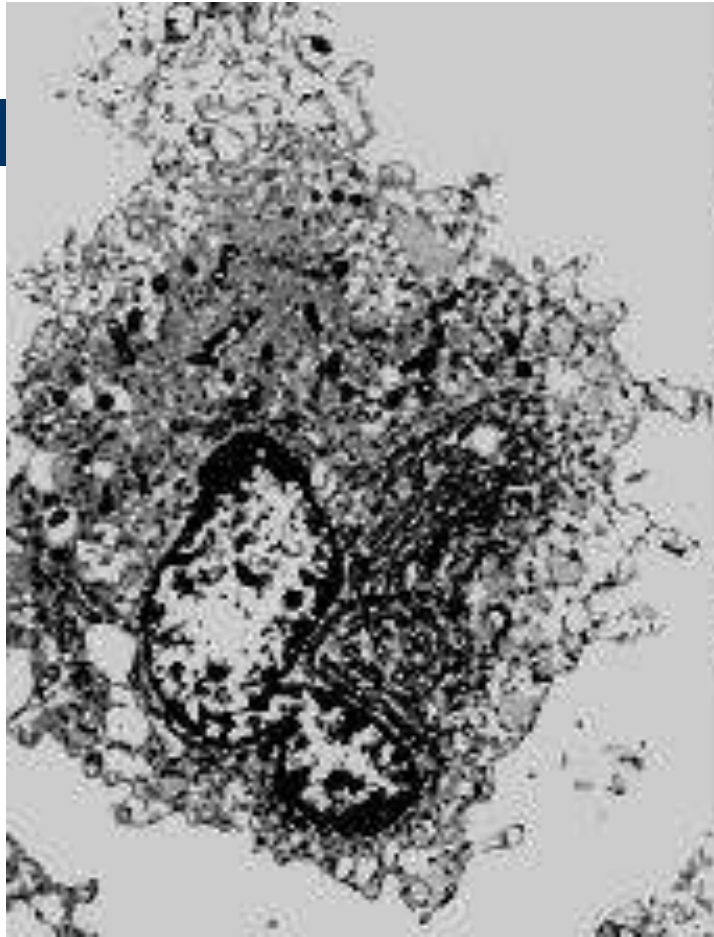
- Ma már tudjuk, hogy a LSDk nemcsak a köztes anyagcseretermékek felszaporodása miatt jönnek létre, hanem a sejt jelzőrendszerének komplex sérülése jellemzi
- Ennek következtében másodlagos strukturális és biokémiai elváltozások jönnek létre, amelyek nagy jelentőséggel bírnak a betegség progresszióját és kezelését illetően.
- További jelentős kihívás marad még a betegségek kezelésében a központi idegrendszer és a vázrendszer megfelelő hozzáférése

# A lizozomákban zajló biológiai folyamat

Material enters via endosome

- Fusion with 1<sup>o</sup> lysosome
- Make a secondary lysosome
- Degrade material
- Recycle breakdown parts

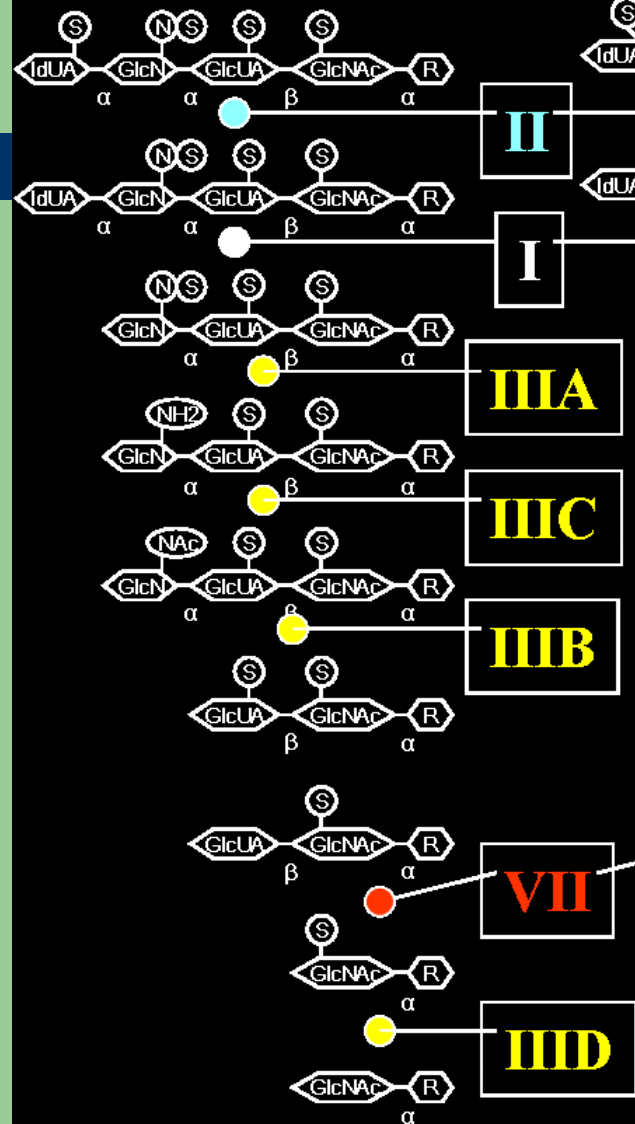




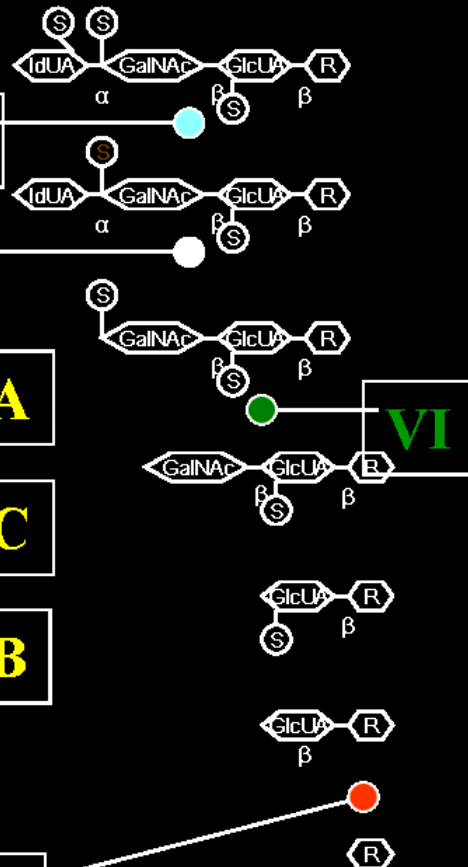
# Példák a Lysosomális Tárolási Betegségekre

| Lebontandó makromol | Betegség (példa)            | Elsődlegesen érintett szervek  |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Complex CH          | Mucopolysaccharidosisok     | Vázrendszer, CNS, zsigerek     |
|                     | Sialidosis                  | CNS, Vázrendszer               |
|                     | Mannosidosis                | CNS                            |
|                     | Fukosidosis                 | CNS                            |
|                     | Pompe kór                   | Izom                           |
| Sphingolipidek      | Gangliosidoses              | CNS, Vázrendszer               |
|                     | M.Niemann-Pick              | CNS                            |
|                     | M.Fabry                     | Szív, vese, erek (epithelium!) |
|                     | M.Gaucher                   | RES                            |
| Fehérjék            | Ceroid-lipofuscinoses       | CNS                            |
|                     | Pyknodysostosis             | Vázrendszer                    |
| Transport           | Sialin acid storage disease | CNS                            |
| Cystinosis          |                             | Vese, szív                     |

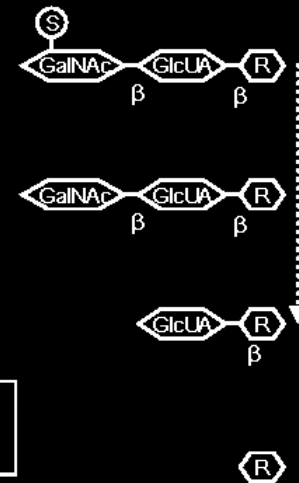
## Heparan



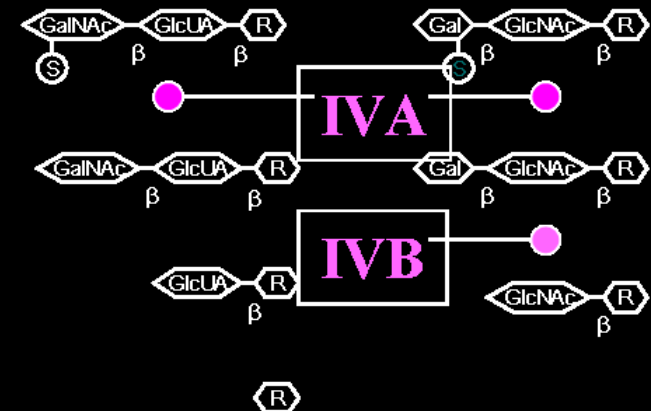
## Dermatan



## Chondroitin



## Keratan



Courtesy of D. Wong



# Több szervrendszer érintettsége

enzimhiány

Lysosomalis  
szubsztrát  
tárolódás

Sok szervrendszert érint

- Légzőrendszer
- Kötőszövet
- Szív-érrendszer
- Gyomor-bél rendszer
- Szem
- Idegrendszer
- Vázrendszer  
izom  
csont

# Mucopolysaccharidosok

## Klasszifikáció

## Enzimhiba

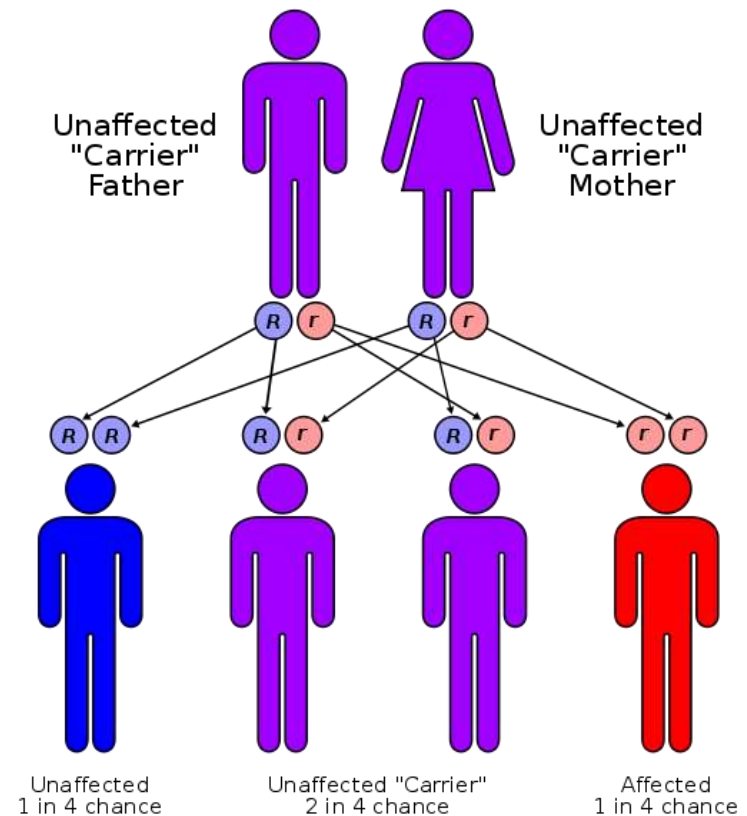
| Klasszifikáció                    | Enzimhiba                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MPS IH – Hurler syndrome          | $\alpha$ -L-iduronidase                                                                                                                              |
| MPS IS – Scheie syndrome          | $\alpha$ -L-iduronidase                                                                                                                              |
| MPS IH/S – Hurler-Scheie syndrome | $\alpha$ -L-iduronidase                                                                                                                              |
| MPS II – Hunter syndrome          | iduronate sulfatase                                                                                                                                  |
| MPS III – Sanfilippo syndrome     | heparan N-sulfatase<br>$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase<br>acetyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase<br>N-acetylglucosamine 6-sulfatase |
| MPS IV – Morquio syndrome         | galactose 6-sulfatase<br>$\beta$ -galactosidase                                                                                                      |
| MPS VI – Maroteaux-Lamy syndrome  | N-acetylgalactosamine 4-sulfatase                                                                                                                    |
| MPS VII – Sly syndrome            | $\beta$ -glucuronidase                                                                                                                               |
| MPS IX – Natowicz syndrome        | hyaluronidase                                                                                                                                        |

# Urine GAG profiles in MPS disorders

| MPS | Dermatan sulfate (DS) | Heparan sulfate (HS) | Keratan sulfate (KS) | Chondroitin sulfate (CS) |
|-----|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| I   | +                     | +                    |                      |                          |
| II  | +                     | +                    |                      |                          |
| III |                       | +                    |                      |                          |
| IVa |                       |                      | +                    | +                        |
| IVb |                       |                      | +                    |                          |
| VI  | +                     |                      |                      |                          |
| VII | +                     | +                    |                      | +                        |

# Öröklődésmenet

## Autosomalis recesszív



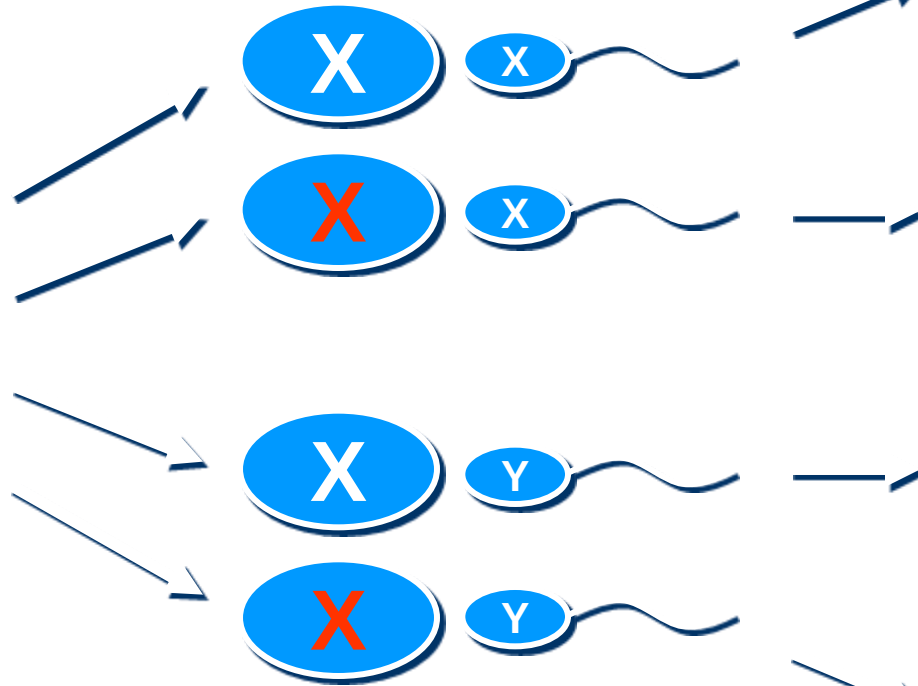
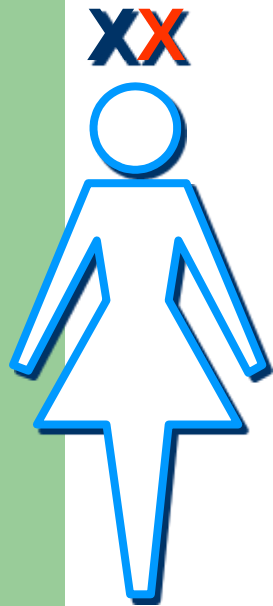
## 3 X-hez kötötten öröklődik

- MPSII
- Fabry betegség
- Danon betegség

# A Hunter szindróma genetikája

hordozó  
anya

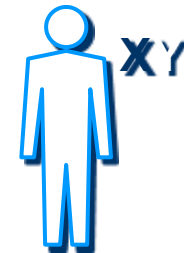
Haploid petesejt, hímivarsejt



Egészséges  
leány



hordozó  
leány



Egészséges  
fiú



Beteg fiú

# MPS I Klinikai spektrum

Incidencia 1:110 000



Átmeneti tünetekkel járó kórkép  
MPS I H/S



súlyos MPS I IH

|              |          |
|--------------|----------|
| Idegrendszer | +++      |
| Vázrendszer  | +++      |
| Légzés       | +++      |
| Keringés     | +++      |
| Hallás       | +++      |
| Szem         | +++      |
| Gyomor-bél   | +++      |
| Élettartam   | 10-12 év |

enyhe MPS I S

|        |
|--------|
| normál |
| (+)    |
| (+)    |
| ++     |
| (+)    |
| +      |
| (+)    |
| normál |









# MPS I a soks



# MPS IH/S—Hurler-Scheie Syndrome



- A Hurler és Scheie szindrómák<sup>1</sup> közötti átmeneti fenotípus
- **Incidencia:** 1/111,000 reported for MPS type I <sup>2</sup>
- Hiányzó enzim:  $\alpha$ -L-iduronidase<sup>1</sup>
- **Páciensek:**<sup>1,3</sup>
  - Hurler-Scheie szindróma enyhébb, mint a Hurler sz és lassabban progresszív
  - Születéskor tünetmentes gyerekek, 3-8 éves kor között fejlődnek ki a tünetek. A páciensek általában megérik a felnőttkort
  - Normál intelligencia
  - Cornea homály, hallásvesztés előfordul
  - Izületi kontraktúrák
  - Dystosis multiplex; szívbillentyű zavarok
  - A halált általában légzési elégtelenség okozza
- **Kezelés:** ERT(Enzimpótlás iduronidase<sup>4</sup>-al)



# Hunter szindróma klinikai megjelenési formái

## Enyhe tünetek

Incid: 1/130000

## Súlyos forma



- Lassú kezdet
- Normál intelligencia
- Változó élettartam (néhányan 50-es éveikben)



- 2- 4 évesen kezdődnek a tünetek
- Mentális retardáció
- Várható élettartam: 10-15 év

# Hunter Syndrome



# MPS III (Sanfilippo syndrome) types A, B, C and D

Mindegyikben más enzim hiányzik a heparán szulfát lebontásához

Autoszomális recesszív módon öröklődik

- 4 kül. enzimhiba (A, B, C és D típusok))
- Minden formában a vizeletben heparan szulfát ürül
- Elsősorban a központi idegrendszert támadja meg
  - 2-6 é kor között jelentkeznek a tünetek a fejlődés elmaradásával
  - Fokozódó agresszivitás, hiperaktivitás, autisztikus viselkedés jellemzi
  - Súlyos alvásproblémák
  - Enyhe testi tünetek
  - Progresszív szellemi hanyatlás 9-12 é között
  - Teenagerkorban veszítjük el őket súlyos neurológiai eltérésekkel



# MPS IV—Morquio Szindróma



Klinikailag 2 hasonló altípus: IVA and IVB<sup>1,2</sup>

**Incidencia:** 1/201,000 (IVA)<sup>3</sup>, 0.14/100,000 (IVB)<sup>4</sup>

Enzimhiba: N-acetylgalactosamine 6-sulfatase (IVA) or  $\beta$ -galactosidase (IVB).<sup>1</sup>

**Tünetek:**<sup>1,2</sup>

- Alacsony termet, rövid törzs, gerinc és ízületi deformitások
- Atlantoaxialis instabilitás nyaki myelopathiához vezet
- Gerinccsatorna elzáródást vagy szűkületet okozhat a nyak húzása-tetraplegia
- Korai coronaria szűkülete és billentyű megvastagodás
- Fog zománc problémák- korai caries
- Normál intelligencia
- Tünetek ált. 2-3 éves kor között kezdődnek
- Az enyhe fenotípusú betegek a 70-es éveiket is megélhetik, a súlyosabb tünetekkel rendelkezők nem élnek ilyen hosszú ideig

**Kezelés:** jelenleg csak tüneti kezelés<sup>2</sup>



# MPS VI—Maroteaux-Lamy Szindróma

- **Incidencia:** 1/248,000<sup>1</sup>
- A hiányzó enzim az N-acetyl galactosamine 4-sulfatase<sup>2</sup>
- **Tünetek:**<sup>2,3</sup>
  - Alacsonynövés (disproporcionális)
  - Izületi merevség, bokszkesztyű kezek
  - Szívfejlődési rendellenességek ( aorta és mitralis billentyű eltérések)
  - Vázdeformitás (dysostosis multiplex)
  - Obstruktív légúti betegségek
  - Hepatomegalia (nagy máj) mindig jelen van
  - Nagy nyelv
  - Cornea homály- látásromlás
  - Élethossz a tünetektől függ
- **Terápia:** ERT (Enzimpótlás- galsulfase<sup>4</sup>)





# MPS VII—Sly Syndrome

## béta glucuronidase hiány

- Incidencia: 1/2.1 millió<sup>1</sup>
- A hiányzó enzim a  $\beta$ -glucuronidase<sup>2</sup>
- Tünetek:
  - Súlyos fenotípus már újszülöttkorban sőt prenatalisan hydrops foetalis
  - Típusos tünetek az első éven belül megjelennek
  - Dysostosis multiplex csípőficammal
  - Alacsony termet, ízületi kontraktúrák
  - Mentális retardáció ált. van, de nem progresszív
  - Máj-lép megnagyobbodás, sérvek gyakoriak
  - Szívbetegség gyakori
  - Halláskárosodás lehetséges
  - Enyhe esetek 19 - 20 éves korig élnek, normal intelligencia
- Kezelés: Tüneti, palliative<sup>3</sup>

# MPS IX—Natowicz Syndrome

- **Incidencia:** Máig egyetlen páciens ismert<sup>1</sup>
- A kóros enzim a hyaluronidase<sup>1</sup>
- **Tünetek:**<sup>1</sup>
  - Hyaluronsav felszaporodás a testben
  - Alacsony termet
  - Izületek körüli multiplex lágy szövetszaporulat
  - Normál intellektus
  - Nincsenek szemészeti vagy neurológiai eltérések
  - Valószínűleg lassú progressziójú betegség
- **Kezelés:** palliatív<sup>1</sup>

# Az enzimpótló kezelések jelenlegi helyzete

| Disease               | CNS   | Bone  | BMT        | enzyme for replacement therapy | Company           |
|-----------------------|-------|-------|------------|--------------------------------|-------------------|
| Gaucher, Typ 1 & 3    | (+)   | -     | -          | Elfogadott                     | Genzyme           |
| Fabry                 | (+)   | -     | -          | Elfogadott                     | Genzyme, Shire    |
| MPS I                 | (+++) |       | +++        | Elfogadott                     | Biomarin/Genzyme  |
| MPS II                | (+++) | (+++) | -          | elfogadott                     | Shire             |
| MPS VI                | -     | +++   | +++        | elfogadott                     | Biomarin, Genzyme |
| Pompe                 | -     | -     | -          | elfogadott                     | Genzyme           |
| Niemann-Pick A/B      | (+)   | -     | -          | preclinical                    |                   |
| MPS IVA               | -     | +++   | -          | preclinical                    |                   |
| MPS IIIA-D            | +++   | +     | -          | none                           |                   |
| MPS VII               | ++    | +++   | -          | none                           |                   |
| MLD                   | +++   | -     | +, (adult) | none                           |                   |
| GM1/GM2 Gangliosidose | (+++) | (++)  | -          | none                           |                   |

# DIAGNÓZIS

NEHÉZ- hosszú időintervallum az első tünetek és a dg felállítása között

- Ismétlődő középfülgyulladások, sérvek, tüdőgyulladások, csontdeformitások, szemproblémák-hasonló tünetek különböző formákban
- Képzővizsgálatokkal eltérés a vázrendszerben és a központi idegrendszerben
- Vizeletben magas MPS (GAG)ürítés
- Enzimszint mérés perifériás limfocitákban vagy fibroblasztokban
- Mutáció analízis

# DIAGNÓZIS LÉPÉSEI I.

## Klinikai gyanújelek

Pontos anamnéziszfelvétell

**Klinikai Vizsgálat**  
Inspectio, palpatio,  
képalkotás

**Hematologiai**  
Lymphocyták  
csontvelő

**Biokémiai vizsgálat**  
MPS a vizeletben

Betegségcsoport  
behatárolható

**Enzimaktivitás mérés**  
leukocytákban  
fibroblasztokban

Génhiba jelzője

**mutáció analízis**

Genomban történt  
elváltozást mutatja

# TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK



Tünetek enyhítése

a háttérben álló okot nem befolyásolja

Enzimszint  
növelése

szubsztrát csökkentés

enzim pótlás: ERT, transzplantáció

Genomhiba  
kiküszöbölése

génterápia

Előbbiek  
kombinációja

jelen és jövő





# A mozdulat mértéke



Kezelés előtt



26 héttel később

# Terápia hatékonysága

- Tüneti kezelés: átmeneti, esetenkénti javulás
- Enzimpótló kezelés: visceralis szervek „gyógyulása”, KIR, vázrendszer nem hozzáférhető
- Össejtpótlás, transzplantáció: nem minden esetben használható
- Hogyan tovább?

Amikor képes vagy arra, hogy segíts az embertársaidon, ez a „képesseg” megszűnik pusztán képesseg lenni, és felelősséggé válik.



Adelle Davis