



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Az MPS kezelési és követési protokollok változásai

Dr. Varga Norbert

Toxikológia és Anyagcsere Osztály



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

MPS-k

MPS I	Hurler-Scheie
MPS II	Hunter
MPS III	Sanfilippo
MPS IV	Morquio
MPS VI	Maroteaux – Lamy
MPS VII	Sly
MPS IX	Natowicz



Protokollok felállítása

- Miért szükséges:
 - Nemzetközi kezelések átjárhatóvá válnak
 - Csökkenti az emberi mulasztásból adódó hiányokat
 - Könnyíti a döntési szituációkat
- Hátrányai:
 - Növeli a felesleges vizsgálatok számát
 - Csökkenti az individuális kezelést



A protokoll részei

- Diagnózis felállítása
- Állapot felmérés
- Terápia meghatározása
- Rendszeres felülvizsgálatok, a terápiás út átgondolása
- Kiegészítő kezelések



100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT

teljesen használható

Diagn

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

REVIEW

RES

Inter
Treat

Christia
Christop
and Rav

Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI

Roberto Giugliani, Paul Harmatz and James E. Wraith

Pediatrics 2007;120:405-418

DOI: 10.1542/peds.2006-2184

Valayannopoulos et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:5
<http://www.orphandis.com/content/5/1/5>



ORPHANET JOURNAL
OF RARE DISEASES

REVIEW

Open Access

- **N** Mucopolysaccharidosis VI

Vassili Valayannopoulos*¹, Helen Nicely², Paul Harmatz³ and Sean Turbeville²

L OF
:ics PART
A



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Protokollok fejlődése

- A fejlődést általában az újabb terápiás módszerek határozzák meg
- Befolyásoló tényező a betegség jobb megismerése és a tapasztalatok



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

MPS IV A protokoll fejlődése

Vizsgálat	2014	2013	2012
Fizikális vizsgálat: Álló magasság	+	+	+
Ülő magasság	+	+	-
Spirometria	2 évente	2 évente	Évente
Echocardiografia	Évente	Évente	1-3 évente
Két oldali vérnyomásmérés	Évente	-	-
6 perces járás teszt	Évente	-	Évente és minden beavatkozás előtt
3 perces lépcsőmászás	Évente	-	Évente és minden beavatkozás előtt



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

MPS IV A protokoll fejlődése

Vizsgálat	2014	2013	2012
Neurofiziológiai vizsgálatok: Markolási teszt Izomerő	Évente	Évente	-
	Évente	Félévente	Fizioterapeuta végzi
Reflexek	Évente	Félévente	Fizioterapeuta végzi
	Évente	-	-
Propriocepció			
Vegetatív rendszer	Évente	-	-
Életminőség vizsgálatok	Évente	-	-
Kognitív fejlődés vizsgálata	Évente	-	-

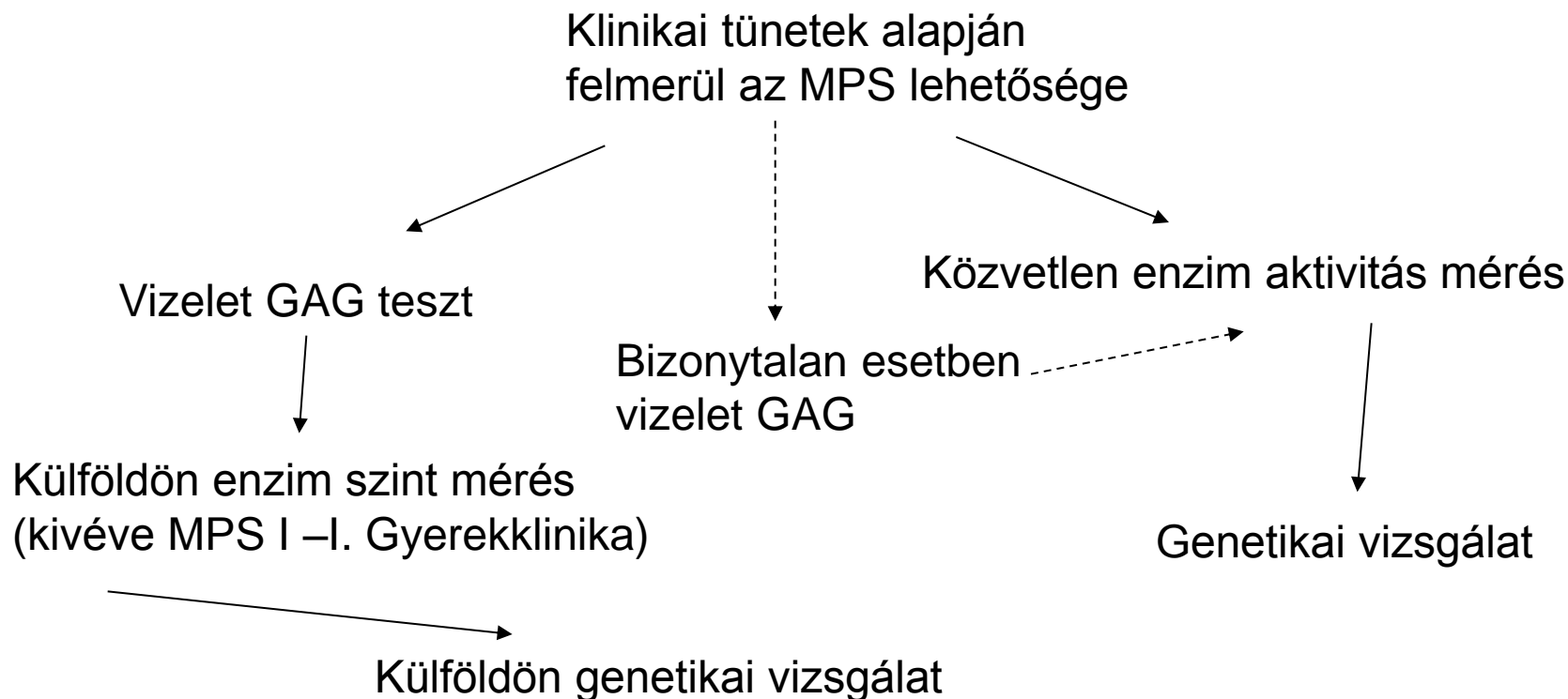


MPS IV A protokoll fejlődése

Vizsgálat	2014	2013	2012
Nyaki felxiós- extenziós rtg	Évente	-	-
Csontszerkezet vizsgálat	Diagnózis felállításakor	Diagnózis felállításakor	-
Teljes gerinc rtg	Hason fekvő helyzetben 1-2 évente	Álló helyzetben 2-3 évente	-
Teljes gerinc MR	2 évente	Diagnóziskor	-

Diagnózis felállítása

- Jelenleg Magyarországon nincs általános szűrő vizsgálat.





Diagnosztikai fejlesztések

- MPS IVA elkülönítésére alkalmasabb módszer lehet a Keratán-szulfátok további szeparálása
- Új generációs szekvenálás



Új MPS IV A diagnosztika?

- A betegségben érintett enzim a keratán-szulfát (KS) lebomlásának első lépéséért felelős
- MPS IV A során a di-sulfid KS-ból nem képződik mono-sulfid KS
- A kvalitatív GAG vizsgálatok során össz KS szintet néznek



Új MPS IV A diagnosztika?

- A KS mennyisége a szervezetben a kor előrehaladtával fokozatosan csökken
- 10-15 éves kor felett az MPS IV A és az egészséges populáció KS szintjei között már nincs szignifikáns különbség
- Evvel szemben a di-sulfid KS aránya szignifikánsa emelkedettebb az MPS IV A betegek között



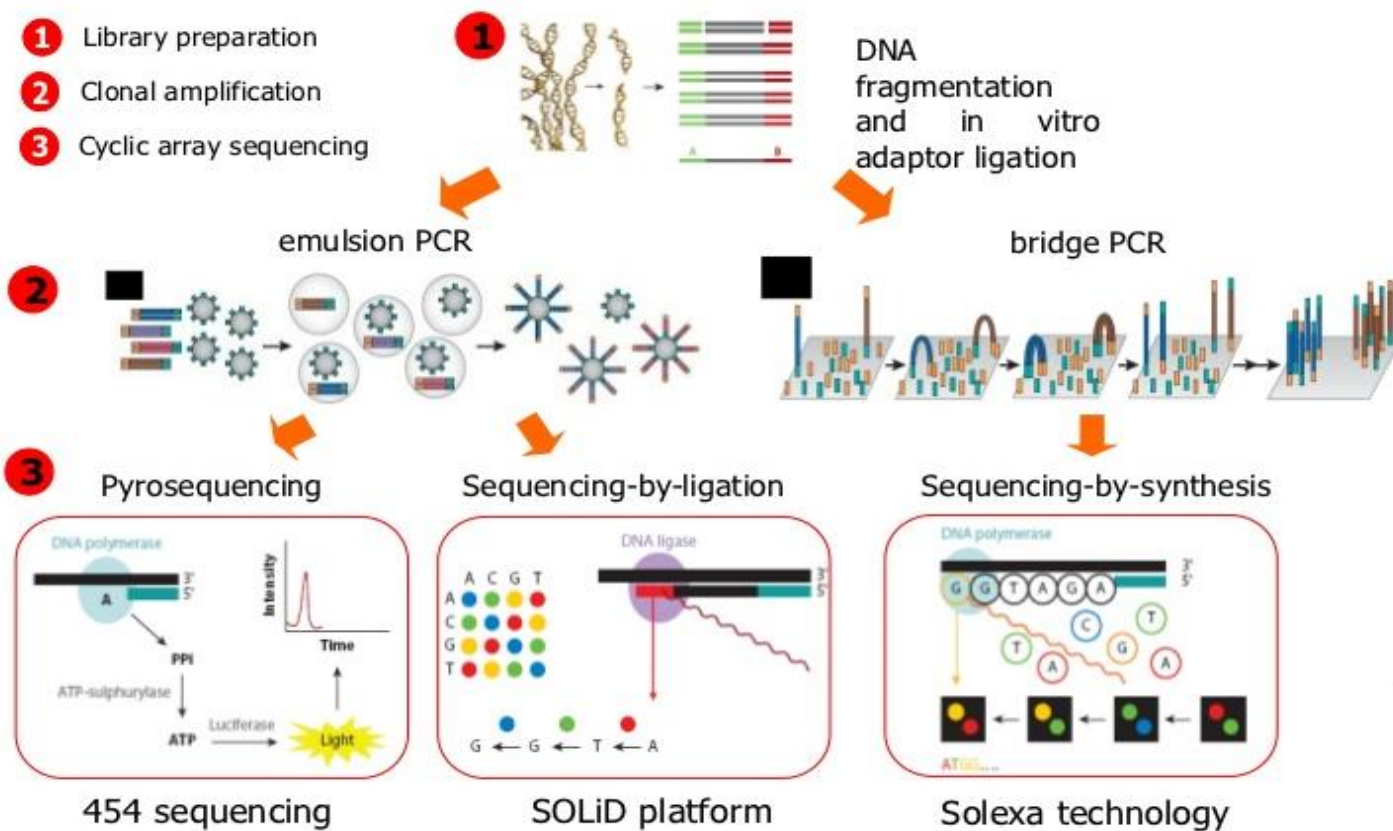
Új MPS IV A diagnosztika?

- Miben segíthet a továbbiakban di-sulfid KS mérése az össz KS-hez képest:
 - Egyértelmű elkülöníthetőség a többi MPS-től
 - Gyorsabb diagnózis felállítás
 - ERT hatásának követésére alkalmasabb lehet



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Új generációs szekvenálás szerepe a diagnosztikában



Új alternatív követési módszerek

- Arc scannelés
 - 3D szoftverrel és egy speciális kamera rendszerrel 1000 ember arcát képezték le, ehhez hasonlítottak hozzá MPS I betegek arcát
 - A szoftver segítségével kiszűrhetők azok a diszmorfiás arcok, melyek MPS I jegyeket hordoznak magukon
 - A vizsgálat során az ERT, illetve CSVT-n átesett betegek arc változásait követték



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Új alternatív követési módszerek

- Arc scannelés
 - A vizsgálat alkalmas a terápia hatásának követésére



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

MPS Treatment Monitoring				
	PATIENT SCAN	NORMAL EQUIVALENT	DISTANCE MAP	OUTLIER MAP
Baseline				
	Timepoint #1: ERT (1 week); Age 11mths		RMSE: 1.56 mm	RSD: 11.096 %
Pre-BMT				
	Timepoint #2: ERT (5weeks); Age 11.5mths		RMSE: 1.502 mm	RSD: 11.267 %
Pre-BMT				
	Timepoint #3: ERT (6 weeks); BMT (pre); Age 12mths		RMSE: 1.258 mm	RSD: 10.431 %

Kiegészítő terápiák

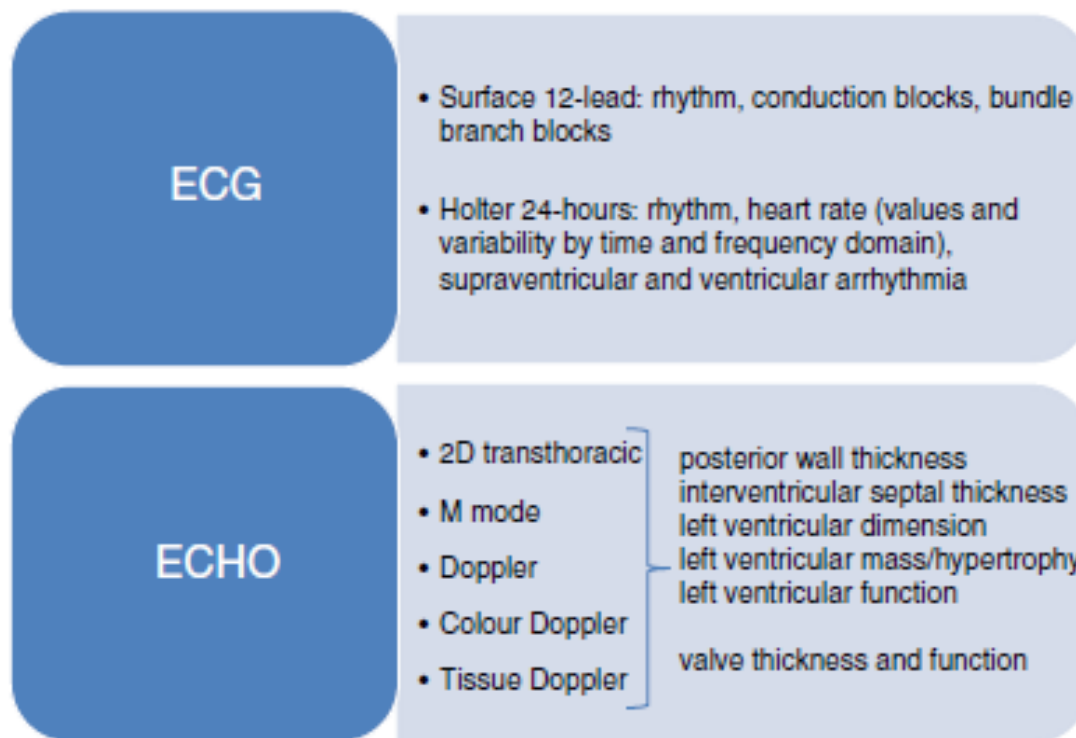
- Az MPS-k kísérő panaszainak tüneti kezelése
- Legtöbb esetben a váz- izomrendszeri korrekciók tartoznak ide
- Kardiológiai megbetegedések korrekciója is sokszor szükséges
 - Leggyakrabban billentyű plasztika
 - I,II,VI-ban a szinte mindig előfordulnak
- Respiratorikus rendszer beavatkozásai
 - Tonsillektomia, adenotomia
 - tracheostoma



Kardiológiai követés

- MPS I, VI a lenti vizsgálatok 1-2 évente javasoltak

- MPS

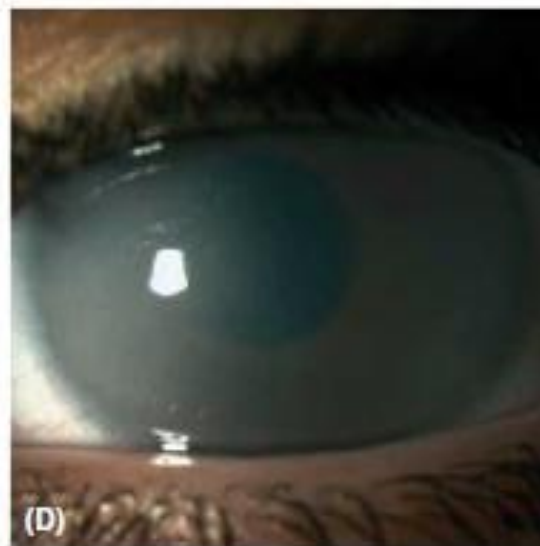
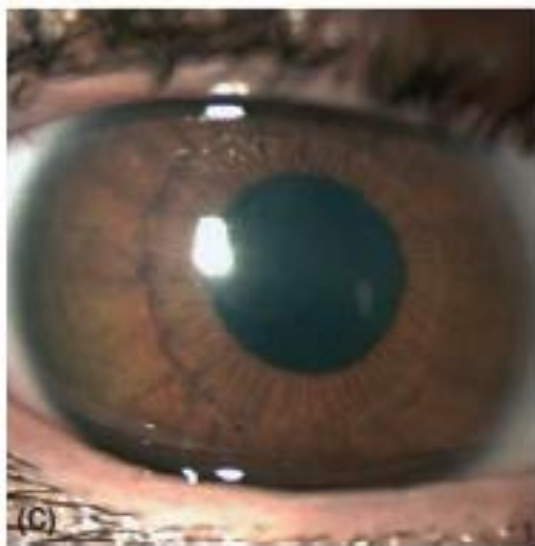
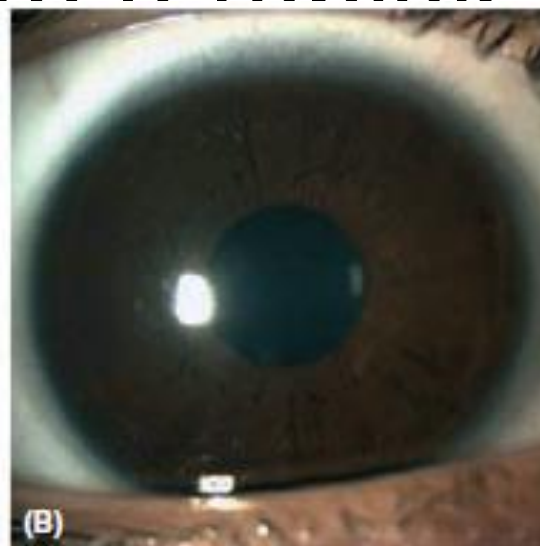




„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Kiegészítő terániák

- Szemé
– Legg
• Co
• Re
• G
• Lá





„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

MPS fajtája	Cornea homály	Retinopátia	Glaucoma	Látóideg eltérések
Hurler	+++	++	++	++
Hurler–Scheie	++	++	++	++
Scheie	+	++	+	+
Hunter	+	++	+	++
Sanfilippo A-B-C-D	+	+++	+	+
Morquio A-B	+	++	+	+
Maroteaux– Lamy	+++	Nem ismert	++	++
Sly	++	Nem ismert	++	Nem ismert

Szemészeti vizsgálati protokoll

- Alapvizsgálatok, melyeket diagnóziskor el kell végezni:
 - Látásélesség
 - Indirekt fényreakció
 - Réslámpa vizsgálat
 - Szemnyomás mérés
 - Pupilla reakció
 - Színlátás
 - Látótér vizsgálat
 - Szemfenék vizsgálat
 - Pupilla tágítási teszt

Gerincvelő kompresszióra kidolgozott protokoll

- A konszenzus, egyelőre hivatalos formában csak MPS VI-ra született meg, de szerintem a többi MPS-ben is jól alkalmazható.
- A követéshez szükséges vizsgálatok:
 - Flexios-extensios röntgen felvétel
 - Nyaki MR neutrális pozícióban
 - Kiváltott potenciál/válasz vizsgálatok



„100 ÉV



- Normal cord function
- Canal stenosis without contact or compression



- Normal cord function
- CSF effacement and cord contact



- Normal cord function
- Cord compression with normal T2, diffusivity, and spectroscopy

THRESHOLD OF CRITICAL CORD COMPRESSION



- Cord dysfunction, possibly reversible
- Cord compression with normal T2, but altered diffusivity or spectroscopy

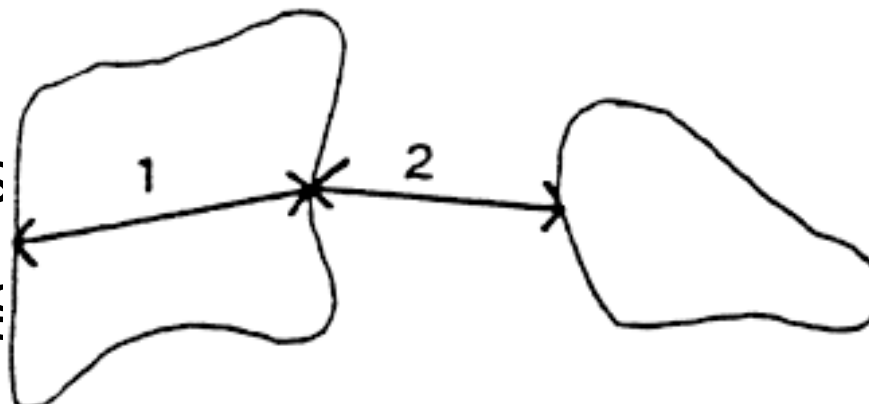


- Cord dysfunction, probably arrestable, may not be reversible
- Cord compression with abnormal T2 indicating myelomalacia or edema



Gerincvelő kompresszióra kidolgozott protokoll

- Korábban a gerincvelő kompresszió miatt a Torg arányt használták a gerincvelő kompresszió mérése érdekében.
- Ehhez elég volt a gerincvelő átmérőjét mérni.
- Sajnos a felvételeken nem apróizomnak a lágy szövetek, mely az MPS-ben fokozza a szűkület mértéket.
- Új protokoll alapján MR vizsgálattal kell mérni a gerinccsatorna átmérőjét.



KEY

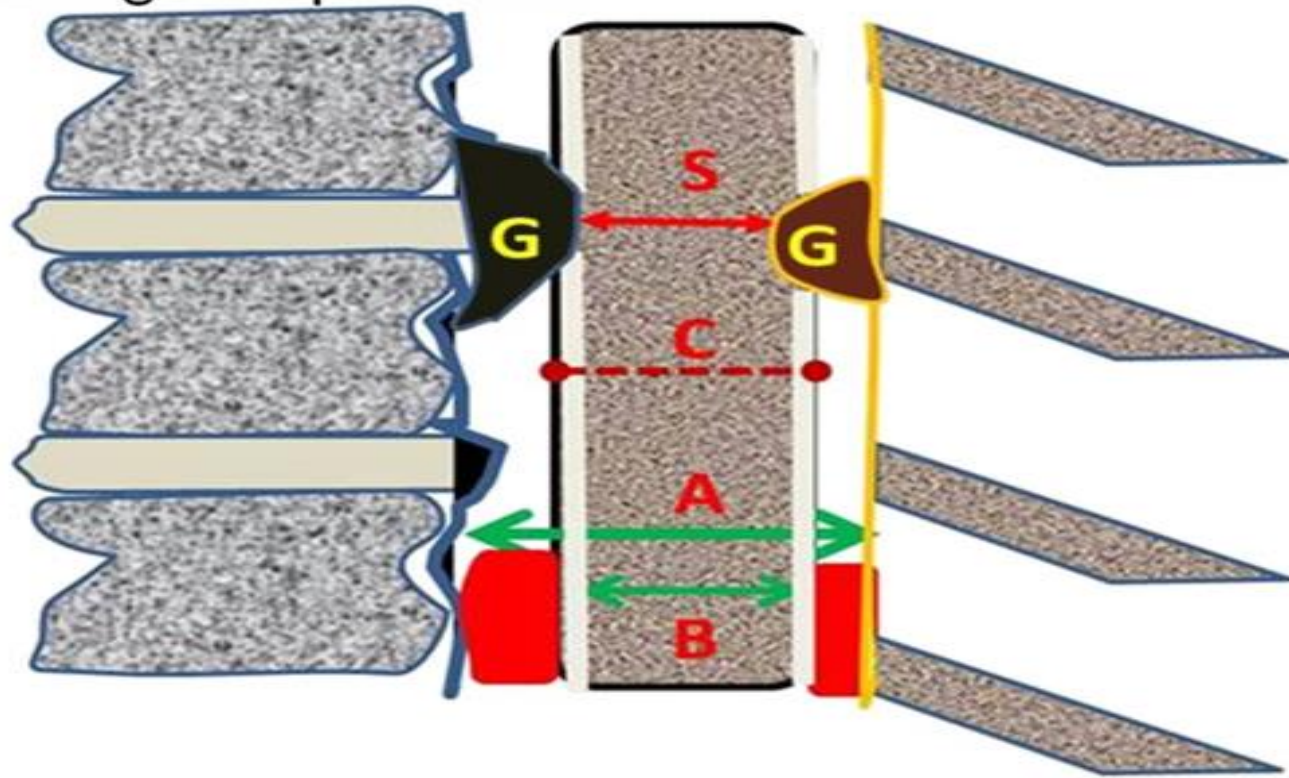
S stenosis

G GAG deposition

C CSF and sagittal spinal cord

A sagittal spinal canal

B sagittal spinal cord



A=C beszűkült gerinccsatorna – induló elváltozás, szoros követés

A=B a szűkület már összenyomja a CSF terét is – súlyos elváltozás, operáció szükséges



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Vizsgálat	Legkorábbi életkor amikor végezhető	Diagnózis felállításakor	ERT megkezdése előtt	ERT megkezdése után	További vizsgálatok
Neurológiai vizsgálat	Nincs korhatár	Igen	Igen	6 hónap múlva	6 havonta
A nyaki gerinc flexiós-extensios röntgen vizsgálata	1 éves kor felett	Igen	Igen	1 év múlva	Tünetmentesség esetén 3 évente
Neutrális pozícióban végzett nyaki MR	1 éves kor felett	Igen	Igen	1 év múlva	1-2 évente
Kiváltott potenciál vizsgálatok	Nincs korhatár	Igen	Igen	6 hónap múlva	0,5-1 évente



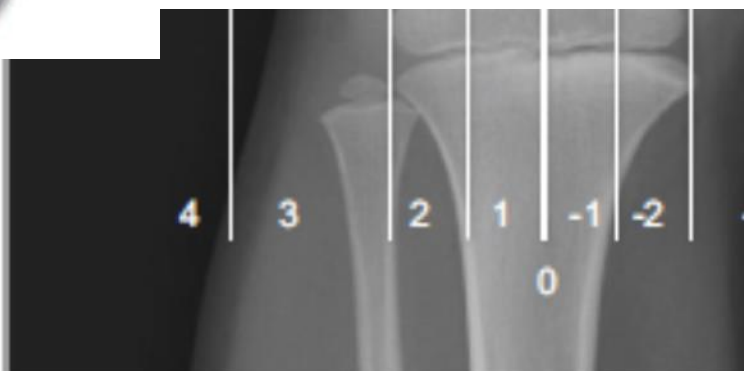
„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Térd korrekció MPS I-II-



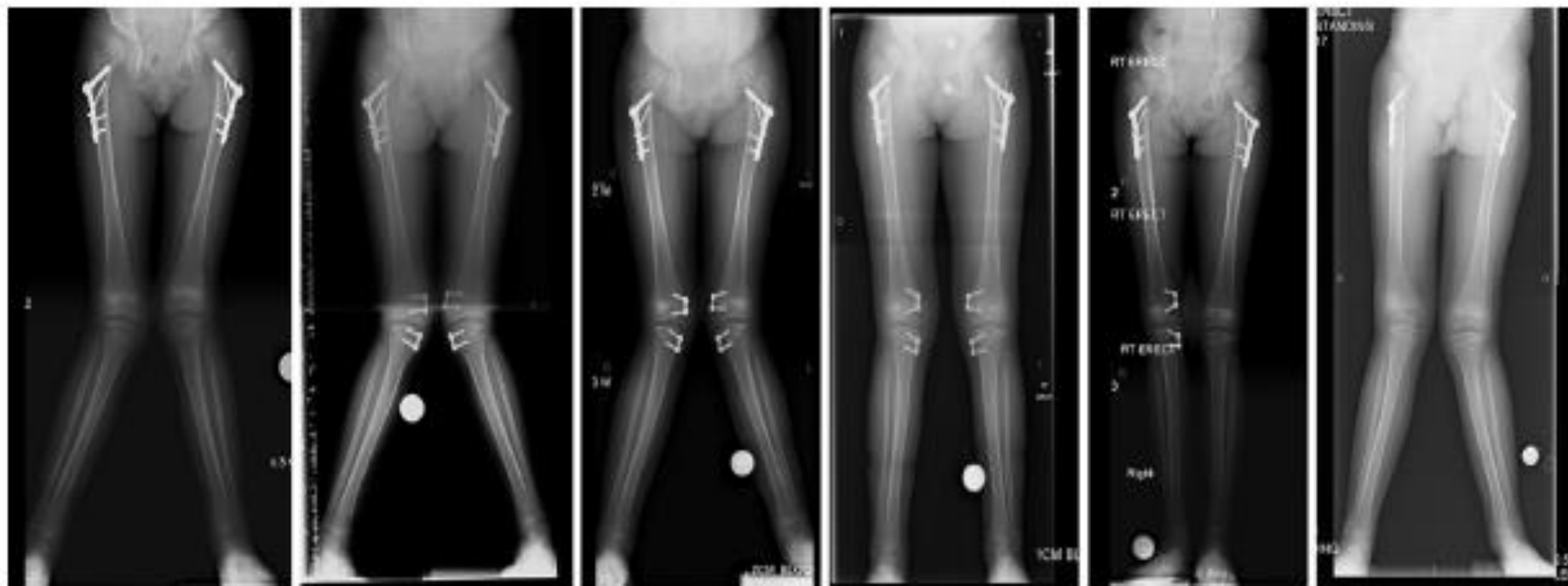
- Leggyakori lemez.

- Sajnos a CSVT mellett is, ismételten térdki





„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”





Összefoglalás

- Érdeemes minden ellátó helynek nemzetközi protokollokat alkalmazni
- A protokollok rendszeres frissítése évente javasolt
- Fontos figyelni a kiegészítő terápiák fejlődését

A surrealist illustration of a human head in profile, facing left. The top of the head is cut away, revealing a complex, multi-level maze inside. A small, shirtless human figure stands within the maze, appearing to be lost or navigating it. The maze is constructed from light-colored, rectangular blocks. The background is dark, making the head and the maze stand out. The overall mood is one of intellectual complexity and the search for a path through a confusing mental landscape.

Köszönöm a figyelmet !