

Amikor a köztes anyagcseretermék végzetes salak-ballasztá válik

Enzimhiány okozza a Hunter szindrómát

A Hunter kór olyan anyagcsere betegség, mely kórfolyásában egyre súlyosabb következményekkel jár, és amely a mukopoliszacharidózisok csoportjába tartozó genetikai rendellenesség. Ami előfordulási gyakoriságát illeti, 170 ezer fiú újszülött közül egyet érint, mondják a szakemberek, tehát 4 évente várható új beteg születése. Ennek az egy adott enzim hiányára visszavezethető ritka kórnak a lényegi kezelését napjainkban az enzimpótlás jelenti. Hazánkban ma nyolc gyerek kapja a segítséget jelentő infúziót. Valódi megoldás azonban a genomhiba kiküszöbölése volna. Sikerral kecsegtet a csontvelő transzplantáció, a megfelelő génebeszteti terápiát viszont még keresik a kutatók.

Az egészséges szervezetben a cukormolekulák láncolatából összetevődő mukopoliszacharidok állandóan lebomlanak és újrasszintetizálódnak. Ha genetikai hiba miatt a hatféle enzim valamelyike hibásan képződik, a molekulák nem, vagy csak részlegesen bomlanak le, aminek következtében a sejt teljes működésében zavar támad. A rosszul lebontott mukopoliszacharidok tárolása miatt a máj és a lép megnagyobbodik, a bőr megvastagszik, majd idővel a többi szerv, az egész szervezet károsodik. Ahogy egyre több lebontatlan anyag halmozódik fel, úgy romlik a beteg állapota – ismertette a ritka kór tüneteit, felismerését, kialakulásának körülményeit Dr. Fekete György (Simmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika) a „Fókuszban a Hunter” című, a kilenc lengyel, német és amerikai, Hunter-szindrómában szenvedő beteg történetét (Rick Guidotti fotóművész képei segítségével is) bemutató sajtóbeszélgetésen.

A tájékoztató, akárcsak a kiállítás célja kettős: egyfelől arra töreksenek a szervezők, hogy az érintettek családtagjai, gondozói, az alapellátásban dolgozók könnyebben azonosítsák e ritka kór tüneteit. Másfelől azt kívánják elérni, emelte ki Fekete professzor, hogy az „egészséges, a többségi” lakosság tagjai – megismerve a betegséggel élők mindennapjait – a többlettudás, birtokában megértőbbé, befogadóbbá váljanak, mert csak így tehetik magukévá az egyik érintett megfogalmazta üzenetet: **ha képes vagy rá, hogy segíts társaidon, ez a képesség egyben felelősséggé is válik.**

A KÓR-CSOPORT

A mukopoliszacharidózis (MPS) az úgynevezett lizoszomális tárolási betegségek csoportjába tartozik. (A lizoszóma, a sejtnak az újrahasznosításért felelős tároló része, optimális esetben a fel nem használt nagy molekulák, lebontva, itt

„parkolnak”). A baj forrása, hogy az egyes kórképekben különböző lizoszomális enzimek működése, teljesen vagy részben zavart. Abban minden egyes kórkép megegyezik (innen kapta nevét a betegségcsoport), hogy az egymáshoz kapcsolódó cukormolekulák (a glükózaminoglikánok, másként GAG – az emberi kötőszövet alkotóelemei) lebontása károsodik. Ennek nyomán a sejtekben kóros bomlástermékek halmozódnak fel, amelyek különféle tüneteket okoznak. Mivel testszerte, minden szervben található kötőszövet, aminek alkotórészei a mukopoliszacharidok, ezért minden egyes betegségben számos szervrendszer károsodik. A kötőszövetekben lerakódó salakanyag mennyiségétől függően a beteg fokozatosan leépül, súlyos esetben már 15 éves kora előtt meghal (kevesen érik meg a felnőttkort).

Aszerint, hogy a szükséges enzimek közül melyik hiányzik, a szakemberek ma 7 MPS típust különböztetnek meg, ezekben azonban a tünetek és a betegség lefolyása hasonló. A mukopoliszacharidózisok körébe tartozó kórt jelölhetik számmal (MPS I., II. stb.), elnevezhetik a rosszul működő enzim alapján (például iduronat-2-szulfatáz hiány), de mind-egyikhez egy ‘szerzői’ név, a betegséget elsőként leíró orvos neve is tartozik (Hurler/Scheie, Hunter, Sanfilippo, Moriquio, Maroteaux-Lamy és Sly). Az MPS különféle típusait figyelembe véve, az esetek száma összesen nem éri el a százat hazánkban. Az arányok más országokban is hasonlóak.

MEGJELENÉS, A HUNTER JELLEMZŐI

A szindróma elnevezése Dr. Charles A. Hunter skót-kanadai belgyógyász emlékére őrzi, aki 1917-ben elsőként írta le két fiútestvér – nagyon hasonló tüneteket mutató – betegségét.

A kettős típus nem csak a tünetekben, hanem az öröklődés módjában is különbözik a többi MPS-től. Míg a többi kór autoszomális (azaz nem nemi kromoszómához kötött) recesszív módon zajlik, itt az öröklés menete nemi (az X) kromoszómához kötött, keresztöröklődést mutat – általában a hordozó anya mind a fiai, mind a lányai felének örökíti a normálistól eltérő 12S gént. A Hunter szindrómás apa összes lánygyerekének átörökíti a hibás gént, míg a fiainak egyáltalán nem. Mindez a Mengyelejev szabályok szerint zajlik: ha az anya 2 X kromoszómája közül az egyikén van egy hibás gén, az X kromoszómához kötött recesszív öröklődés szerint a fiúk 50%-a beteg, az összes lánynak csak fele örökli a hibás gént és továbbadja, magyarázza Fekete professzor. A Hunter-szindrómás lány ritka, mint a fehér holló.

Néhány tünet mindegyik MPS-re igaz – egy-egy szindrómán belül pedig, a kór által érintett minden egyénnél megjelenő lehetséges tünet között sok az általános. A Huntert leg-

inkább a már korán megmutató visszaterő fülfertőzések, majd a fokozatosan kialakuló durva arcvonások jellemzik. E típusnál általános az obstruktív légúti betegségek kialakulása, a visszaterő nátha, légúti-, fülfertőzés (a mandula-, középfülgyulladás mellett nem ritka az enyhe halláskárosodás). A légzési nehézség oka a duzzadt nagy mandula, a jellemzően megnagyobbodott többi szerv: máj és lép miatt kóros alakú mellkas, a rekeszizom felfelé nyomásával akadályozza a tüdő normális mozgását. Szembetűnő a nagy fej, vastag, erős szemöldök, a dús haj, egyéb szőrzet. Sokaknál fordul elő sérv, az előrehaladottabb betegségben szívprobléma. Gyakori az izületi merevség, a gerincferdülés. A beteg gyerekek jellemzően alacsonyak (120-140 cm-nél ritkán nőnek magasabbra). Az enyhébb lefolyású formánál a gyermek intellektusa ép, ám a súlyosabb áldozata beszélni sem tud megtanulni. Egyes Hunter-szindrómások elérik a felnőtt kort, iskolába járnak, megházasodnak, dolgoznak. A súlyosabb betegek élettartama, mint említettük, nem éri el a két évtizedet.

SZŰRÉS, VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A kór sok szervet érint, ezért a betegség előrehaladása is sokféle lehet. A látható elváltozások felismerése mellett a diagnózis felállítását a műszeres, illetve a laboratóriumi vizsgálatok segítik. A legtöbb családban a csecsemőn még nem vesznek észre az átlagtól eltérő jellemzőket. Sok esetben, akár 1 éves kor táján is esetleg még csak egyetlen különös ismertetőjel látszik: hasra fordítva a keresztcsont felett a bőrön kékes (mongol) folt mutatkozik. Az első tünetek 2-4 éves kor táján jelennek meg. Jó volna, ha a gyermeket leggyakrabban látó, jól ismerő házi orvosban már a kezdeti szakban, idejekorán felmerülne a gyanú, még a súlyosabb formák, a fokozódó idegrendszeri tünetek, a szellemi fejlődés lassulása, elmaradása bekövetkezte előtt, mondja Dr. Fekete. A rendellenesség időben való felismerése nyomán induló korai kezelés hatására az érintettnél kevesebb súlyos tünet alakulna ki. A felismerést segíti, hogy itt a kötőszövetek általában lazák – nyújt további támpontokat a professzor. Csaknem biztos a diagnózis, ha a laborvizsgálat során a vizeletben kóros anyagcsere termék (dermatán szulfát, heparán szulfát) mutatható ki.

A tájékoztató résztvevő érdeklődő ennek alapján fölveti a kérdést, nem volna-e fontos szerepe itt is az egyszerű újszülött-kori vizelet-szűrésnek? Ezt azonban a szakértők, így Fekete György professzor úr sem javasolják, a sok álnegatív, álpozitív eredmény lehetősége miatt.

KEZELÉS, ENZIMPÓTLÁS

A tünetek enyhítését szolgáló terápiák csak az életminőséget rontó panaszokra hatnak, a háttérben álló kiváltó okokra nem. A nehezen gyógyuló középfül-gyulladásra ventillációs tubust építenek be, hallásvesztőknek hallókészüléket adnak, a korai izületi kontraktúrát ortopédiai műtéttel próbálják megoldani. Megoperálják a lágyék-, köldöksérvet,

az elhúzódo hasmenésre gyógyszereket adnak. Szíveltérszekre (billentyű megvastagodás, kamratültengés) gyógyszerrel, illetve műtétet javasolnak. Mind a visszaterő felső-, alsó-légúti betegségeket, mind a hörgőszűkületet gyógyszeresen, illetve műtéttel rendezik. Ezek azonban csak az életminőséget javító tüneti kezelések, valódi megoldást nem hoznak.

Az enzimhiány okozta kórok kezelésének ma létező egyetlen módja az enzimterápia, a pótlás, emelte ki a lényegyet Dr. Almássy Zsuzsa (Heim Pál Gyermekkórház, Toxikológia és Anyagcsere Osztály) előadása. E gyógymódot nagyjából 10-15 éve sikerült olyan szintre fejleszteni, hogy több, korábban gyógyíthatatlan enzimhiányos betegségnél meg lehetett kezdeni a kezelést, tájékoztat Almássy doktornő. Az MPS ellenszerének kutatása azért is nehezen ment, mert országonként, betegségenként pár százig terjed az esetszám, egy-egy szindrómán belül legfeljebb 4-5 gyermek van egyszerre, azonos időszakon belül életben. Amikor terápiáról beszélünk, elsősorban tehát az enzimpótlás kerül szóba. A gondolat, hogy a hiányzó fehérjét kívülről kell bevinni, már 20-25 éve felmerült. Akkoriban egy amerikai biokémikus arra jött rá, hogy az enzimet cukormolekulához kapcsolva, be tudja juttatni a szervezetbe (a keringésbe). A továbbítás nagy akadályát viszont azóta is a vér-agy gát jelenti. Folytak ugyan a klinikai vizsgálatok, miként lehetne a likvor közvetítésével eljuttatni a hiányzó fehérjét az agyba. Ez azonban még a jövő, csakúgy, mint hazánkban az otthoni kezelés megoldása is, amikor a nővér házhoz megy a beteg ellátására. Az esetben nagyon szigorú tárgyi feltételeknek kellene megfelelni, külön hűtőszekrényben kellene tárolni a drága gyógyszert.

Hazánkban jelenleg 8 gyermek részesül infúziós terápiában, tájékoztat Dr. Almássy főorvos, miközben új szakmai megfigyelésről is beszámol. Ma már tudjuk, hogy az MPS kórképek nem csak a köztes anyagcsere termék felszaporodása miatt jönnek létre, más kiváltó ok is áll a háttérben: a sejt jelzőrendszerének komplex sérülése is bekövetkezik. Emiatt nincs kommunikáció sem sejten belül, sem kívül, ennek következtében pedig másodlagos szerkezeti és biokémiai elváltozások jönnek létre. Ezek befolyásolják a betegség kimenetelét, tehát nagy a jelentőségük a progressziót, de magát a terápiát illetően is.

Immár 7 éve rendelkezésre áll a világban az a gyógyszer, amivel az enzim szintjét lehet növelni, ezáltal a köztes anyagcsere termék szintjét csökkenteni. Az USA-ban 2006-ban törzskönyvezték a hatóanyagot (idursulfase, Elaprase) – rá egy évre megszületett az EU törzskönyv is. Már 2007 júliusában megkezdtek az első magyarországi gyermek kezelését (aki ma már nincs életben).

Az enzimpótlás heti egy alkalommal történik. Mivel 1 hét után leesik az enzimszint, ezért szigorúan megszabott menetrend szerint szabják meg a következő kezelést, amikor 3-4 órán át intravénásan folyik az infúzió. A betegek (főként a család), ezt elfogadják, és bár a gyerekek életminőségét erősen befolyásolja ez a helyhez kötöttség, de ők is alkalmazkodnak, és csak ritkán, nagyon indokolt esetben marad

ki egy-egy kezelés. Van ugyan centrális vénába építhető eszköz, ez 1-1,5 évig benn maradhat, s akár több százszor is meg lehet szűrni, de a behelyezéséhez sebészre van szükség, és a családnak is feladatot ad a kanul otthoni kezelése.

Folynak jelenleg az arra irányuló klinikai vizsgálatok, miként lehetne eljuttatni a hatóanyagot a gerincúri folyadékba (likvorba). Ebben az esetben havi egy alkalommal, jóval töményebb formában juttatnák a szervezetbe – avat be a legfrissebb tudományos próbák menetébe a főorvos.

EREDMÉNYEK ÉS A JÖVŐ KIHÍVÁSAI

A megfigyelések szerint a hatóanyag a laza szerkezetű szervekre (bőr, máj, lép) gyorsabban hat, ezért a terápia megkezdését követő pár hét után javul a kezelték figyelme, teherbíróbbak lesznek, megszűnik az alvászavar, nem térnek vissza (olyan gyakran) a légúti infekciók. A csontokra azonban nemigen tudnak hatni, mondja Dr. Almássy.

A csontvelő transzplantáció hozhatna megoldást, mert ennek révén nem-genomhibás sejt kerül a szervezetbe, és az tudná termelni a megfelelő – a jelenleg hiányzó – enzimet. Az átültetés tehát sikerrel kecsegtet, a nemzetközi irodalomban (japán, spanyol, brazil) cikkek sora szól arról, hogy az időben diagnosztizált és kezelt egyénnél ki lehet zárni a súlyos intrakraniális károsodás bekövetkezését.

A valódi megoldást persze a genomhiba kiküszöbölése jelentené, ehhez kell megtalálni a megfelelően működő génterápiát, azonban ez – különféle immunológiai hibák, következmények miatt – máig nem vezetett eredményre, mondja Almássy főorvos.

A BETEGEK KÉPVISELETÉBEN

A Hunter-szindrómával élőket, illetve az MPS többi altípusában és egyéb anyagcsere betegségben szenvedőket és családjukat hazánkban a Magyar Mukopoliszacharidózis Társaság fogja össze és képviseli, ha a betegek érdekeiért – különböző fórumokon – ki kell állni. 1991-ben öt család kezdeményezésére jött létre a társaság, 188 a tagok száma, és az egész ország területéről jelenleg 27 élő beteg gyerek tartozik közéjük.

Jegyzeteimet rendezgetve töröm a fejem, hogy kell érteni ezt a mondatot, a két számot? Arról van-e szó, hogy a 27 gyerek ilyen népes családdal lépett be? Végül egyszerűbbnek találok, ha kérdésemmel az MPS korábbi elnökéhez, Román Tamásné, Zsuzsához fordulok. Tőle nemcsak alapos magyarázat, hanem egyéb lényeges információt, személyes tapasztalatot, érzelmekre ható tájékoztatást is kapok:

„Az 1991-es indulás óta nagyon sok gyerek meghalt, de a család (szülők, nagyszülők, testvér, más rokon), a hozzátartozók egy része továbbra is tag maradt. Ebbe a „kategóriába” tartozik maga az elnök, de a jelenlegi két alelnök, így én is – mondja Zsuzsa. – Sok ilyen szülő azért jön el az összejöveteleinkre, hogy megsimogathasson egy hasonló gyereket. Persze olyan is akad, aki ezt a felkavaró érzést nem

akarja vállalni. Beismerem, nekem is nagyon nehéz látni a még életben lévőket, férjem nem is bírja elviselni ezt a lelki terhet, pedig a mi Eszterkénk már 15 éve nincs velünk. Nekem sem könnyű, de amíg nem volt meg az utódom, nem akartam cserbenhagyni a többi családot. Ma már igyekszem fokozatosan elszakadni, hiszen a társaság új vezetése nélkülüm is megáll a lábán. A hosszú ideje tagok olyanok, egy nagy család tagjai. Mindent megbeszélnek, összejárnak, együtt nyaralnak, ha segítik egymást, az már nem az egész egyesület vagy a vezetőség tudtával történik. Pár év múlva a gyászolók többsége elmaradozik, de közülük is küldik még a pénzadományt. Akkor keresnek, ha unoka vagy más rokon gyereket vár, szeretnék igénybe venni orvosaink segítségét, hogy tisztázzák az öröklődés kérdését. A Huntereseknél az anya a hordozó és a fiúgyerek lehet beteg – ismerünk eseteket, hogy két lánytestvér fiai mind MPS II-esek lettek. Olyan is volt, hogy egy gyereknél azért ismerték fel a betegséget, mert unokatestvéréről kiderült, Hunteres, erre nála is elvégezték a vizsgálatot. Diagnózisa: MPS II. A társaság 188-as taglétszáma akár előny is lehet az érdekérvényesítésben, hiszen a nyilvánosságban szempont, hogy a nagyobb „tömeg” jelentősebbé teszi az egyesületet. Márpedig az érdekérvényesítéshez gyakran kell az erő – mondja Románé Zsuzsa, az MPS alapító elnöke, és hozzáteszi: „A társaságunk indulásának idején, a kicsit is gyanús megjelenésre könnyen ráfogták az MPS diagnózisát. Akkor kezdtem vezetni a tudomásunkra jutott gyerekek listáját, ma 76-nál tartok. Közülük nem mindenki lépett be hozzánk, és ezek közt vannak a már meghalt esetek is. Így jön ki a jelenleg 27-es létszám. Van olyan gyerekünk, akit MPS III-asnak diagnosztizáltak 5-6 éves korában, és talán 24 éves korában történt, amikor az új módszerekkel, nagyobb szakmai tudással kizárták, hogy MPS volna a baja. Bár orvosa úgy véli, tán egy különlegesen ritka esetről van nála szó. Egy másik tagunknál számtalan vizsgálatot végeztek, mégsem tudni, mi a diagnózis, annyira nem tipikus MPS – közben lassan eléri a 25 éves kort. A többségnél azonban a külső jegyek annyira szembetűnők, hogy biztosan megáll az MPS.

A betegeket összefogó társaság célul tűzte maga elé – tájékoztat a jelenlegi elnök – egy néhai MPS beteg és egy egészséges gyerek édesapja, hogy felkutadják a hazai MPS és rokon betegségű gyerekeket. Az érintett családoknak segítséget nyújtanak a hétköznapi gondok enyhítésében, felkínálják nekik a tapasztalatátadás lehetőségét, a gyerekeknek gyógypedagógiai főiskolai hallgatók tartanak foglalkozásokat. Tájékoztató előadásokat tartanak, az ápolási, gyereknevelési, foglalkoztatási útmutatás mellett jogi tanácsadást nyújtanak. De legfőképpen a kórképet jól ismerő tapasztalt szakembereket (gyermekgyógyászt, genetikus, szemészt, fülészt, ortopédorvost, kardiológust) hívnak beszámolókat tartani, akik figyelemmel kísérve a legújabb kutatási eredményeket, nemzetközi tapasztalatokat, megosztják a családokkal azt, másutt milyen megoldást, gyógymódot találtak az azonos vagy hasonló problémákra.

Fazekas Erzsébet