

dr Sólyom Enikő PhD



**Újszülöttkori szűrővizsgálatok
helyzete lysosomális tárolási
betegségekben- irodalmi áttekintés
a klinikus szubjektív véleményével**

Az újszülött kori szűrővizsgálat

- × A preventív medicina egyik legjobban kidolgozott, és legeredményesebb programja
- × Az egész újszülött populációt érintő mérés, mely veleszületett anyagcsere és endokrin betegségeket detektál klinikailag még tünetmentes, egészséges csecsemőkben
- × Lehetővé teszi a korai kezelést, mellyel a betegség legsúlyosabb klinikai tüneteinek megjelenése kivédhető
- × A vizsgálatok bevezetését, kiterjesztését gondos mérlegelés előzi meg országonként, régiónként. (környezeti, gazdasági, politikai, eü-i ellátási rendszer, felkészültség)

Az első vonalbeli vizsgálatot megerősítő vizsgálat követi a szűrt pozitív betegekben

Az újszülött kori szűrővizsgálatok története

- × 1968. Wilson, Jungner - WHO
- × Módszerek: baktérium inhibíció, fluorometriás, kolorimetriás, immunoassay, tömegspektrometriás (MS/MS)
- × 2002, 2006 American College of Medical Genetic (ACMG) 29 betegséget vizsgál (aminosavak- acylkarnitin, organikus savak és zsírsavoxidációs zavarok) + 21 kondíciót mérlegel még elsősorban differenciáldiagnosztikai szempontok miatt
- × A vizsgálat a születés után **24-48** (92) órán belül értékelhető eredményt ad
- × Szűrőpapírra szárított vérmintából végezhető (DBS-dried blood sample)

Az újszülöttkori szűrővizsgálatok kritériumai

A betegség gyakori az adott populációban	Gyakoribb mint 1 : 200 000
Jó és olcsó szűrővizsgálat áll rendelkezésre	Magas specificitású, és szenzitivitású
Bizonyított hogy szűrés nélkül súlyos károsodás alakul ki	Eredményes terápiával rendelkezünk



A szűrővizsgálat lépései

- × **Preanalitikai fázis:** megbeszélés, mintavétel, szállítás
- × **Analitikai fázis:** adatrögzítés, vizsgálat elvégzése, értesítés a pozitív és ismétlendő eredményekről, leletkészítés
- × **Postanalitikai fázis:** a pozitív eredmény megerősítése, más, a betegségre specifikus vizsgálattal, klinikai megerősítés, terápia indítás, a beteg regisztrálása

Az újszülöttkori szűrővizsgálatok eredményei

- × Világszerte megszűnt tényező a mentális retardáció korábban leggyakoribb oka a kongenitális hypothyreosis
- × Megszűnt a microcephalia, súlyos nehezen kezelhető epilepsia PKU-s eredete
- × Eltűnt a galaktozémiához társuló újszülöttkori „sepsis” a diétát tartóknál nem jelenik meg a kataracta
- × A biotinidaze defektusok felderítésével a súlyos bőrbetegség jóindulatúvá vált

×

ACMG Code	Core Condition	Metabolic Disorder			Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
		Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorders	Amino acid disorders			
PROP	Propionic acidemia	X					
MUT	Methylmalonic acidemia (methylmalonyl-CoA mutase)	X					
Cbl A,B	Methylmalonic acidemia (cobalamin disorders)	X					
IVA	Isovaleric acidemia	X					
3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	X					
HMG	3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria	X					
MCD	Holocarboxylase synthase deficiency	X					
βKT	β-Ketothiolase deficiency	X					
GA1	Glutaric acidemia type I	X					
CUD	Carnitine uptake defect/carnitine transport defect		X				
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency		X				
VLCAD	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency		X				
LCHAD	Long-chain L-3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency		X				
TFP	Trifunctional protein deficiency		X				
ASA	Argininosuccinic aciduria			X			
CIT	Citrullinemia, type I			X			
MSUD	Maple syrup urine disease			X			

**Szűrési
lehetőségek
2006-ban
N:59**

Cbl C,D	Methylmalonic acidemia with homocystinuria	X				
MAL	Malonic acidemia	X				
IBG	Isobutyrylglycinuria	X				
2MBG	2-Methylbutyrylglycinuria	X				
3MGA	3-Methylglutaconic aciduria	X				
2M3HBA	2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria	X				
SCAD	Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
M/SCHAD	Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
GA2	Glutaric acidemia type II		X			
MCAT	Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency		X			
DE RED	2,4 Dienoyl-CoA reductase deficiency		X			
CPT IA	Carnitine palmitoyltransferase type I deficiency		X			
CPT II	Carnitine palmitoyltransferase type II deficiency		X			
CACT	Carnitine acylcarnitine translocase deficiency		X			
ARG	Argininemia			X		
CIT II	Citrullinemia, type II			X		
MET	Hypermethioninemia			X		
H-PHE	Benign hyperphenylalaninemia			X		
BIOPT (BS)	Biopterin defect in cofactor biosynthesis			X		
BIOPT (REG)	Biopterin defect in cofactor regeneration			X		
TYR II	Tyrosinemia, type II			X		
TYR III	Tyrosinemia, type III			X		
Var Hb	Various other hemoglobinopathies				X	
GALE	Galactosepimerase deficiency					X
GALK	Galactokinase deficiency					X



HCY	Homocystinuria			X			
PKU	Classic phenylketonuria			X			
TYR I	Tyrosinemia, type I			X			
CH	Primary congenital hypothyroidism				X		
CAH	Congenital adrenal hyperplasia				X		
Hb SS	S,S disease (Sickle cell anemia)					X	
Hb S/ βTh	S, βeta-thalassemia					X	
Hb S/C	S,C disease					X	
BIOT	Biotinidase deficiency						X
CCHD	Critical congenital heart disease						X
CF	Cystic fibrosis						X
GALT	Classic galactosemia						X
GSD II	Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)						X
HEAR	Hearing loss						X
SCID	Severe combined Immunodeficiencies						X
MPS I	Mucopolysaccharidosis Type 1						X
X-ALD	X-linked Adrenoleukodystrophy						X
	T-cell related lymphocyte deficiencies						X

1. Selection of conditions based upon "Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System." *Genetic Med.* 2006; 8(5) Suppl: S12-S252" as authored by the American College of Medical Genetics (ACMG) and commissioned by the Health Resources and Services Administration (HRSA).
2. Disorders that can be detected in the differential diagnosis of a core disorder.
3. Nomenclature for Conditions based upon "Naming and Counting Disorders (Conditions) Included in Newborn Screening Panels." *Pediatrics.* 2006; 117 (5) Suppl: S308-S314.

Lysosomális kórképek (N: 50 felett)

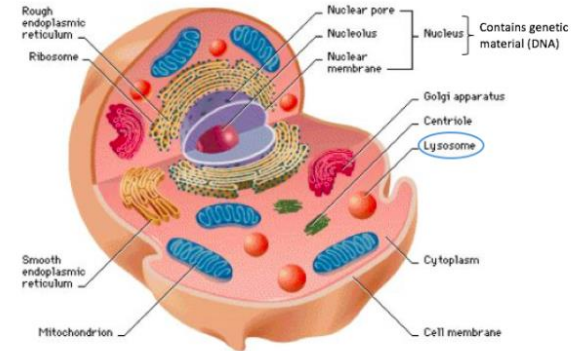
Öröklés aut.rec/X-hez kötött

Sphingolipidosok: Fábry,
Gaucher, Krabbe
Niemann P., MLD

Oligosacharidosok:
Fucosidosis,
Sialidosis

Mucopolisaccharidosok

Egyéb: Pompe,
Mucopolidosok,
Ceroid
lipofuscinosis



Az újszülöttkori szűrés eszközei LSD-ben

- × **Gén sequenálás**
- × **Enzimaktivitás meghatározás**
- × **Biomarkerek vizsgálata**

Első vonalbeli vizsgálat az enzimaktivitás mérése
MS/MS vizsgálattal, míg a másik kettő a megerősítést
célozza a **szűrt pozitív betegeken**



Jelenlegi lehetőségek és eredmények LSD-ben

nagy esetszámú próbavizsgálatok alapján (Orsini 2015)

Szürt	pozitív	eset/	100 000	Újszülött
	WA MS/MS 3 plex	WA MS/MS 6 plex	NY MS/MS 2 Plex	MO MNF Fluor
POMPE	16	20	23	48
MPSI	8	13,6	nincs adat	29
FABRY	15	28	nincs adat	63
GAUCHER	nincs adat	6,8	nincs adat	11,4
KRABBE	nincs adat	25	19	nincs adat
NIEMANN- P. A/B	nincs adat	11,4	nincs adat	nincs adat

LSD.ben elérhető szűrővizsgálatok

Schielen 2017,3.6. doi.103390/ijns.3020006)

kórkép	incidencia	módszer	enzim	biomarker	terápia
POMPE	1: 40 000	MS/MS, fluorimetri	alfa 1,4 glukozidáz	glukóz tetramer, keratin kináz	ERT
HURLER/SCHEI	1-9:1 000 000	MS/MS, fluorimetri	alfa-Liduronidáz	heparn- dermstán szulfát	ERT/HSCt
FABRY	1-5: 10 000	MS/MS, fluorimetri	alfa galaktozidáze A	lizo GB+ szöveti Gb3	ERT
GAUCHER	1-9: 100 000	MS/MS, fluorimetri	béta glukozidáz	glukozilszfingozin	ERT/SRT
KRABBE	1-9: 100 000	MS/MS, fluorimetri	galaktozil ceramodáz	psichozin	HSCT
NIEMANN PICK A/B	1: 1 000 000 A 1-9: 1000 000 B	MS/MS, fluorimetri	sphingomielin foszfodieszteráze 1	liziszfingomilein	SRT
METACROMATIK US LD	1-9: 1 000 000	MS/MS	arillszulfatáza A	-	HSCT

Az előző dián látható tanulmányok igazolták, hogy a szűrőpapírra szárított vérminta alkalmas a LSD-ben szenvedők enzimaktivitásra alapozott újszülött kori szűrésére

Scott 2013. Eliott 2016 Washington
Orsini New York, Hopkins 2015 Miosspuri
Hopkins Missouri

LSD-k a rutin újszülött tömegszűrésben

- × Washington állam (MPS I,II,IVA, VI, VII
- × Taiwan a VII típus kivételével
- × Anglia MPS I
- × Jelenleg 10 kórképben
kezdték/javasolnak/populációs szűrést a világ
különböző tájain nem teljesen azonos
technikával, de enzim meghatározást végezve.



MI A HELYZET HAZÁNKBAN?



A diagnózis jelenleg

A BETEGSÉG FOLYAMATOSAN PROGREDIÁL



REVERZIBILIS— IRREVERZIBILIS ELVÁLTOZÁSOK

A diagnózis lépéseinek helyes sorrendje

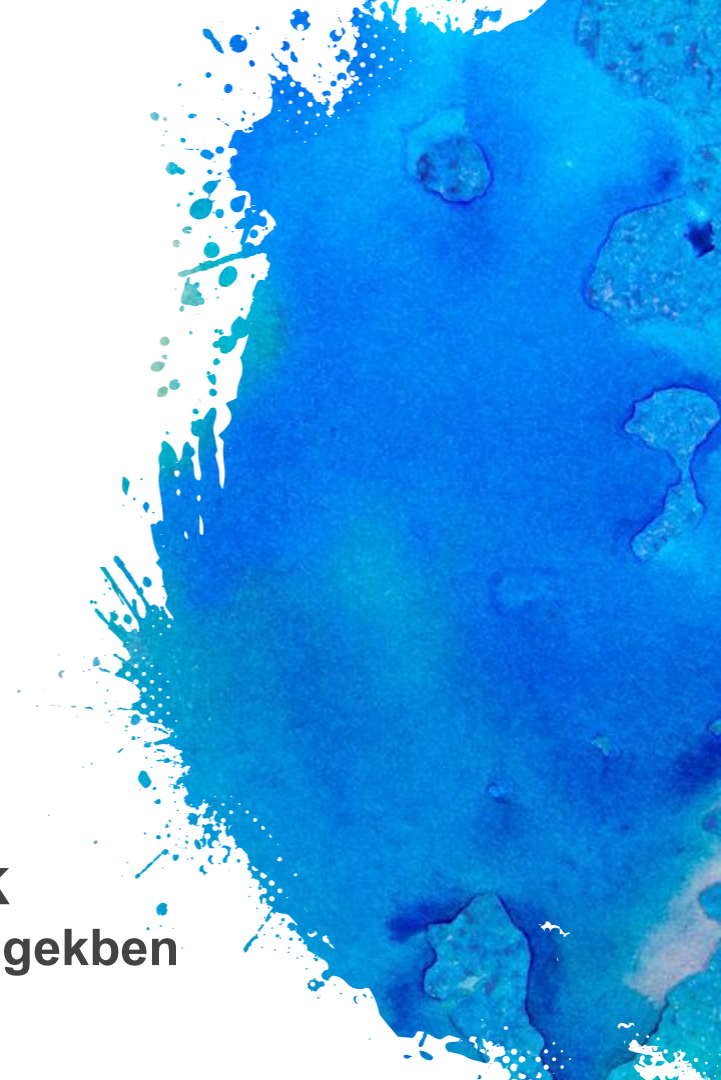


A DIAGNOSZTIKUS MUNKA ÚJSZÜLÖTTKORBAN ZAJLIK

**BIZTATÓ ÚJSZÜLÖTTKORI SZŰRŐVIZSGÁLATI
TAPASZTALATOK VANNAK LYSOSOMÁLIS
TÁROLÁSI BETEGSÉGEKKEL KAPCSOLATBAN**

**MPS I. II. IVA, VI, VII
Niemann Pick A/B
Metachromatikus
leukodystrophia**

**REMÉNYT NYÚJTÓ TERÁPIÁS EREDMÉNYEK
-klinikailag diagnosztizált raktározási betegségekben**



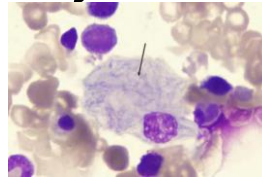
EREDMÉNYES TERÁPIA ZAJLIK, KLINIKAI TÜNETEKRE ALAPOZOTT DIAGNÓZIST KÖVETŐEN EGYES LYSOSOMÁLIS BETEGSÉGEKBEN

- × **OK:**
- × 1. Nincs mentális retardáció
- × 2. Van jellegzetes, nyomra vezető
klinikai tünet
- × Lassúbb progresszió



GAUCHER kór (3 forma, életkorfüggő megjelenés) 1: 50 000

- × Vezértünetek: nagy has, Gaucher sejtek
- × Splenomegália, hepatomegália
- × Thrombocytopenia
- × Fáradékonyság, ízületi és csontfájdalom
- × Epilepsia
- × **TH: 1991**- Ceredase. 1994 - Cerezyme + Miglustat

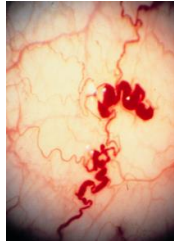


POMPE kór (3 forma) 1:40 000

- × **Vezértünetek:** infantilis forma. izomgyengeség, 3 hónapos kor után tűnik fel. Magas CK, LDH, GOT, GPT értékek, cardyomyopathia
- × Serdülőkori forma főleg a vállöv és csípő érintett
- × Felnőtt típus progrediáló „fáradtság”, izomgyengeség
- × Ok. alfa glicosidase hiány
- × **Th:** Myozyme 2006-

FÁBRY kór 1:40-80 000

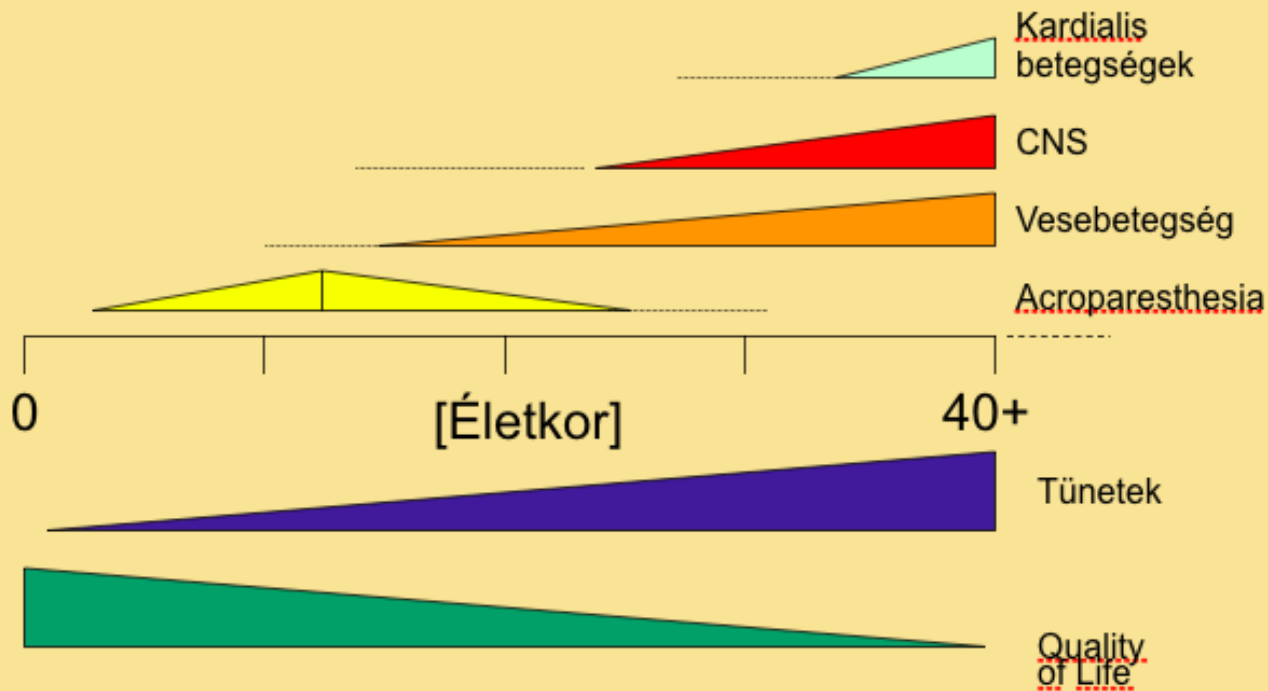
× **Vezértünetek:** „Fábry krízis”, angiokeratoma, conjuctíva elváltozás, nők hordozók



× Hol keressük a beteget? - bal kamra hypertophiások, dializált vesebetegek, fiatalok, stroke-ok körében

× TH. Fábrazym

Fabry-kór progressziója



MPS II. BMT + enzimpótlás (ELAPRASE) A

hemopoetikus őssejt transzplantáció után az enzim átmegy a véragy gáton

×

5 éves

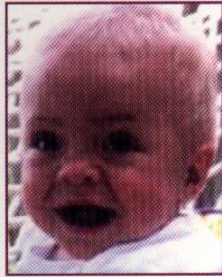


10 éves



MPS I-ben a progresszió gyors

RAPIDLY PROGRESSIVE MPS I DISEASE



3 months



1 year



3 years

Disease manifestations can be present from birth. Facial dysmorphism is a prominent sign at this end of the spectrum. Patient's neurocognitive development usually starts normal, slowing down in the first few years and in the end development will even decline. Patients at this end of the spectrum usually die between five and ten years of age, due to cardiorespiratory and/or CNS causes.

Az újszülöttkori populációs szűrés kiterjesztése előtt mérlegelendő tények I.

Cost/benefit (gyakoriság, ár/érték)

Szenzitív, specifikus

A születést követően 24-48 (92) órán belül végezve diagnosztikus értékű legyen, szűrőpapírra szárított vérmintából

Terápia nélkül a beteg súlyos, progresszív mentális és vagy szervi károsodásokban szenvedő, életminősége folyamatosan romlik, élettartalma megrövidül, élete során önálló életvitelre képtelen.



Az újszülöttkori populációs szűrés kiterjesztése előtt mérlegelendő tények II.

MAGAS SZINTŰ SZAKMAI

DIAGNOSZTIKUS

TERÁPIÁS

ANYAGI

FELKÉSZÜLTSG

A szűrővizsgálat célja csak így teljesülhet

Világszerte megoldásra vár

- × 1. A carrierek szűrése
- × 2. Szűrt pozitív klinikailag egészségesek nyomonkövetése (valóban egészséges, vagy késői manifesztáció várható)
- × 3. Eü-i személyzet és lakosság tájékozottságának növelése
- × 4. Gyermek - felnőtt betegségsspecifikus ellátás megszervezése
- × 5. Hazai szűk keresztmetszet-genetikus/genetikai rendelések hiánya



Hazánkban újszülöttszűrés bevezetésre váró kórképek

- × Cystás fibrosis (1:2-4 000)
- × Kongenitális adrenogenitális szindróma (CAH) 1:5 000
- × Lyosomalisan raktározási betegségek 7,5-23,5: 100 000
- × Wilson kór, Duchenne muscularis dystrophia, kombinált immundeficiencia, fragilis X szindróma
- × Elméleti lehetőség óriási a **DNA microarray technika** segítségével



A klinikai megközelítés nehézségei: több mint 50 kórkép, 60 savi hydrolaze géndefektus, transzport protein befolyás



A JÖVŐ BIZTATÓ!

× MI ADHAT OKOT OPTIMIZMUSRA?

- × 1, AZ LSD-kben az újszülöttkori szűrővizsgálat kidolgozott
- × 2. A MONOGÉN betegségek, kiváló alanyai a génterápiának, mely napjainkban hatalmas lendülettel halad a megoldás felé (CRISPR/Cas9-génszerkesztés).
- × AZ ETIOLÓGIAI terápia lehetősége ki fogja kényszeríteni a populációs szűrés ilyen irányú kiterjesztését

ni

Köszönöm!

Várom a kérdéseket

