

## Mucopolysaccharidosis



Mivel fogászati vonatkozásai is vannak e betegségcsoportnak, ezért mi, fogorvosok is érintettek lehetünk a MPS-ben szenvedő beteg ellátásában. Ezért szeretnék foglalkozni ebben a cikkben általánosságban is e kórral.

A mucopolysaccharidosis olyan ritka, öröklődő kötőszöveti anyagcsere betegség, amely egy progresszív, életet veszélyeztető betegségcsoportot foglal magába.

A szakemberek az egyik legösszetettebb és legsúlyosabb tünetekkel járó betegségnek tartják. Olyan komoly fizikai és sokszor szellemi fogyatékossgal jár együtt, amely a betegre és családjára egyaránt nagy terhet ró.

A betegség kialakulásáért egy hibás gén felel. A gén hibája miatt a szervezet nem termel egy létfontosságú lizoszomális enzimet, így a sejtekben, szövetekben felszaporodó köztes anyag nem képes lebomlani.

Ez a glycosaminoglycan (GAG) nevű szubsztrát felszaporodásához vezet, amit korábbi szakirodalomban mucopolysaccharidnak neveztek, innen ered a betegségcsoport neve is: mucopolysaccharidosis.

A glycosaminoglycan nevű makromolekula csaknem minden szövetben és szervben jelen van extra- és intracellulárisan. A kötőszövet és csont mátrixának fontos alkotóeleme, és számos sejtfunkciót regulál.

Ez idővel visszafordíthatatlan szervi károsodásokat okoz, ezért kulcsfontosságú a helyes és időben történő diagnózis, mivel a késői felismerés és kezelés esetén sajnos visszafordíthatatlan károsodás alakul ki.

A betegségcsoportnak 2001. óta ezt az osztályba sorolását alkalmazzuk, ahol jelöljük a MPS különböző típusainak a számát, a szindróma nevét és az enzimdeficienciát.

MPS I -- <u>Hurler syndrome</u> , Scheie syndrome, és Hurler-Scheie syndrome	alpha-L-iduronidase enzimdeficiencia
MPS II -- Hunter syndrome	iduronate sulfatase enzimdeficiencia
MPS IIIA -- <u>Sanfilippo syndrome</u>	heparan N-sulfatase enzimdeficiencia
MPS IIIB -- <u>Sanfilippo syndrome</u>	alpha-N-acetylglucosaminidase enzimdeficiencia
MPS IIIC -- <u>Sanfilippo syndrome</u>	acetyl CoA:alpha-glucosaminide acetyltransferase enzimdeficiencia
MPS IIID -- <u>Sanfilippo syndrome</u>	N-acetylglucosamine 6-sulfatase enzimdeficiencia
MPS IVA -- <u>Morquio syndrome</u>	N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzimdeficiencia

MPS IVB -- <u>Morquio syndrome</u>	beta-galactosidase enzimdeficiencia
MPS VI -- <u>Maroteaux-Lamy syndrome</u>	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase enzimdeficiencia
MPS VII -- Sly syndrome	beta-glucuronidase enzimdeficiencia
MPS VIII -- DiFerrante syndrome	glucosamine-6-sulfate enzimdeficiencia

A betegség autoszomális recesszíven öröklődik, kivételt képez a MPS II (Hunter syndroma), amelynek az öröklődés menete X kromoszómához kapcsolódik. A Hunter-gén az X kromoszómán helyezkedik el, így látszólag egészséges nő 50-50%-ban hordozza az esélyt, hogy örökíti a betegséget a fiúgyermekének.

Régebben nem állt rendelkezésünkre oki terápia, sőt korai diagnózis sem. Ezért nagy jelentőségű, hogy a MPS mindegyik típusánál már lehetséges a prenatalis diagnózis.

Ha felmerül a gyanú, a diagnózis megerősítéséhez lehetséges vér, vizelet és szöveti biokémiai tesztet készíttetni. A vizelet glycosaminoglycan-szintjének mérésével gyaníthatóvá válik a betegség, és a specifikus enzim aktivitásának mérésével igazolható is.

A pontos besoroláshoz speciális anyagcsere vizsgálatok elvégzése szükséges, ezek után állapítható meg a prognózis.

Az MPS I legsúlyosabb eseteiben jelenleg csontvelő vagy köldökzsínórvér transzplantációja jelenthet kezelési lehetőséget, különösen, ha a transzplantáció előkészítése a beteg állapotának romlása előtt megtörténik. Ezért csak 2 éves kor alatt javasolt. Mivel a szövődmények és a halálozási arány is számottevő, és elég csekély a kompatibilis donorok száma, emiatt a széles körű alkalmazása nem terjedt el.

Bízatóak az eredmények az enzimpótlás terén, amely a rendellenesség okát veszi célba oly módon, hogy pótolja a hiányzó lizoszomális enzimet. 1991-ben a Gaucher betegségnél, majd 2001-ben a MPS I-nél elért eredményekről számoltak be. A kezelés során a hiányzó enzimet biotechnológiai úton (rekombináns DNS eljárással) előállított human  $\alpha$ -L-iduronidase enzimmal pótolták, és így a betegség klinikai manifesztációja javult, a tünetek enyhültek. A beteg mindennapi életminősége jobb lett, és nem szorul állandó segítségre.

Ebben a cikkben részletesebben foglalkozom a **muco polysaccharidosis I-es** típusával, amelynek a klinikai megjelenése a szervrendszerek széles körét érinti.

A súlyos, már csecsemőkorban tüneteket adó formától (Hurler kór) egészen a felnőttkorban megjelenő, sokkal enyhébb lefolyású kórképig (Sheie kór) széles skálán mozog a betegség manifesztációja.

Újszülött korban a betegségnek nincs észlelhető tünete, a család egy látszólag egészséges csecsemőt visz haza a kórházból.

A baba fél éves korára azonban már kialakulhatnak az első, látszólag jellegtelen elváltozások (visszatérő orrfolyás, középfülgyulladás, köldök- vagy lágyéksérv).

A csecsemőkorban a tünetek is általában az első életév után jelennek meg. (1-5 kép: 10, 12, 22, 34 és 39 hónapos korban egy súlyos Hurler kórban szenvedő gyermeket mutat be.)



1.

2.

3.

4.

5.

A betegség előrehaladtával szembeűnő változások történnek: az arcvonások durvák lesznek, az ajkak, az orr- és a fülcimpák megvastagodnak, és a haj spröddé válik. Igen feltűnő az aránytanul nagy fej és a rövid nyak. (6. kép)



6.

Az egyre jobban növekvő pocak háttérében a megnagyobbodott lép és máj áll. (7. kép: A RTG-képen hepatomegalia, abnormalis bordák, ívelt clavícula és scoliosis, tracheostomia látható.)



7.

Gyakori a többnyire kétoldali, műtétek után is kiújuló sérv. (8. kép)



8.

Két éves korukra kialakul egy jellemző testtartás: a mellkas beesetté válik, a hát hajlott, a gyerek képtelen kiegyenesedni, mivel az ízületek rendkívül kötöttek. Sajnos mindezekhez az esetek egy részében (Hurler kór) fokozatosan előrehaladó szellemi leépülés is társul, bár az MPS I egyes típusaiban az értelmi szint megtartott (Hurler-Sheie, Sheie kór).

A károsodott fogzománc miatt gyakrabban alakul ki fogszuvasodás a MPS I-ben. A fogak abnormális száma és alakja illetve a gingiva hipertrófiája jellemző a betegségre. (9. és 10. kép)



9.



10.

Súlyosabb esetekben 2 éves kor körül jellegzetes tünetté válik a megnagyobbodott nyelv, emiatt a száj állandóan nyitott, és az így kialakuló szájszárazság is fokozza a fogszuvasodási hajlamot.

Ezek a páciensek csak altatásban kezelhetők. A felső légutak szűk átmérője miatt csak nagy elővigyázatossággal végezhető el az altatás az ebben jártas egészségügyi központokban.

Az egyszerűbb áttekinthetőség céljából egy táblázatban foglaltam össze a tüneteket, mivel a betegség megjelenése rendkívül **heterogén**.

MPS I BETEGSÉGSPEKTRUMA		
súlyos	enyhébb eset	
Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
súlyos fejlődési károsodás	intellektuális defektus nincs vagy csekély	intelligencia normális
sokkal progresszívabb		kevésbé progresszív
súlyos légúti megbetegedés	légzőrendszer megbetegedése	
légút obstrukciója, alvási apnoe	felső légutak restriktiója	
kardiális (valvuláris) betegség	kardiovaszkuláris rendszer betegségei	szívbillentyű-elégtelenség
dysostosis multiplex	izületi merevség, kontraktúrák	izületi merevség
csontrendszer abnormitásai	csontrendszer abnormitásai	
Carpal tunnel szindróma	Carpal tunnel szindróma	Carpal tunnel szindróma
kommunikáló hydrocephalus		
homályos cornea	látásélesség csökkenése	homályos cornea
- durva arcvonások - fogak abnormális alakja - alacsony alkat - vastag haj - vastag érdes bőr	<b>arcvonások finomabb torzulása</b> - fáradékonyság, általános gyengeség - alacsony alkat - vastag haj - vastag érdes bőr	- fáradékonyság, általános gyengeség - alacsony alkat - vastag haj - vastag érdes bőr
10 éves kor előtt halál	halál tizenéves korban vagy 20 éves kor körül	idősebb korban elhalálozás

Ezért is nagyon nagy jelentőségű, hogy ma már az MPS I alcsoportban létezik és elérhető az enzimpótló kezelés Magyarországon is.

Ez reményt ad, hogy jövőben az MPS összes típusa kezelhetővé válik!

Dr. Csicsai Adrienn