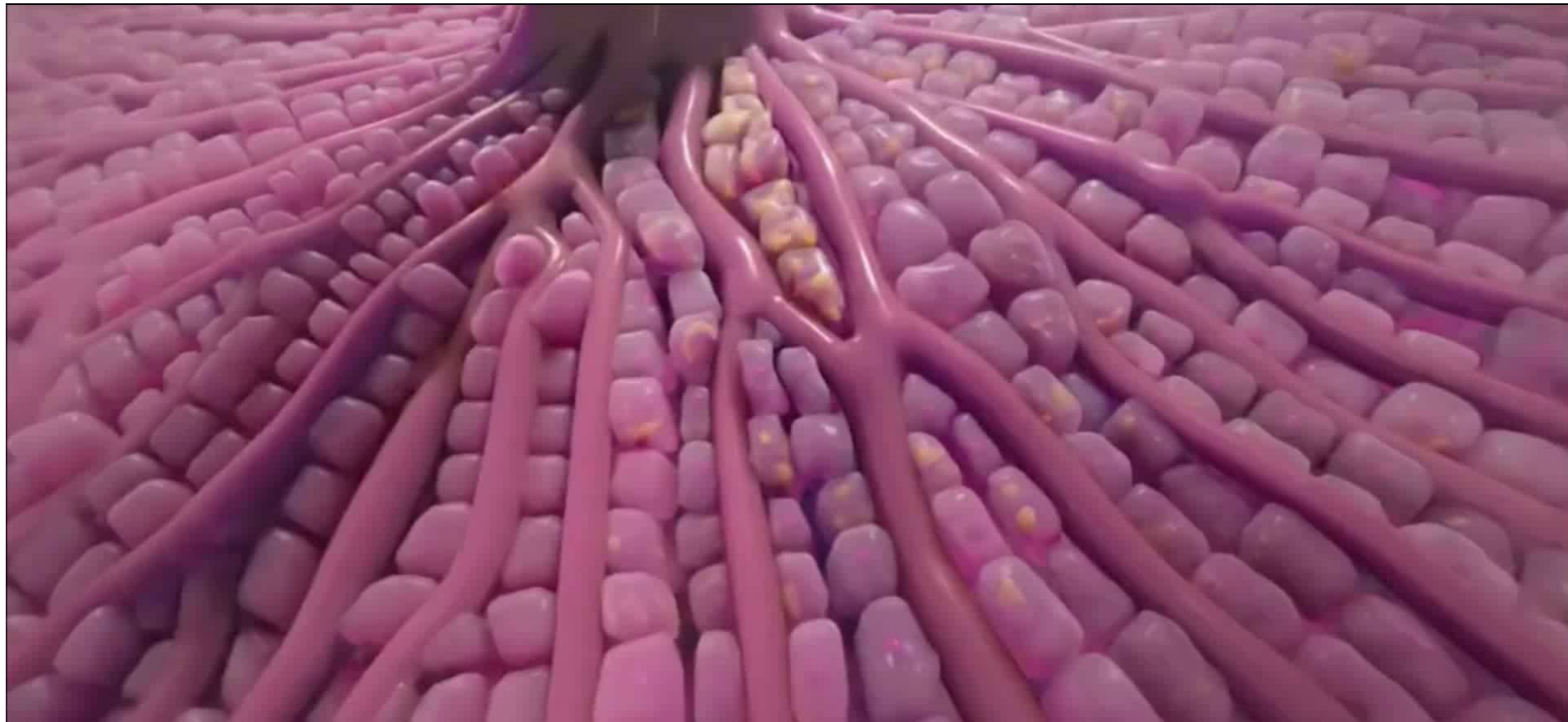


ANYAGCSEREGETEGSÉGEK



2020.12.08



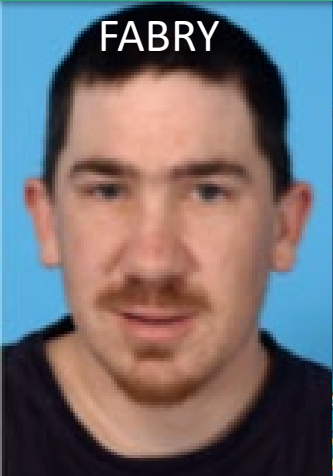
AZ ELŐADÁS FELÉPÍTÉSE

I. ANYAGCSEREBETEGSÉGEK ÁTTEKINTÉSE

II. ANYAGCSEREBETEGSÉG TÜNETTANA

III. ANYAGCSEREBETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJA

IV. ANYAGCSEREBETEGSÉGEK TERÁPIÁJA



FABRY



PROPION ACIDÉMIA



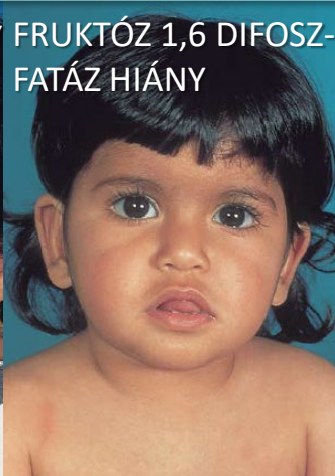
BIOTINIDÁZ HIÁNY



FENILKETONURIA



HMG-CoA LIÁZ HIÁNY



FRUKTÓZ 1,6 DIFOSZ-FATÁZ HIÁNY



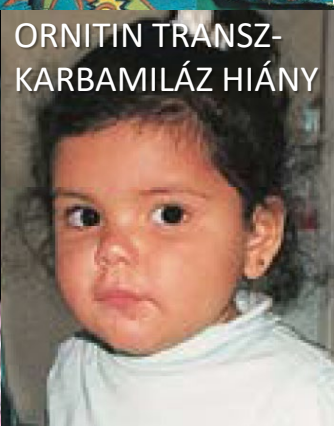
SANFILIPPO



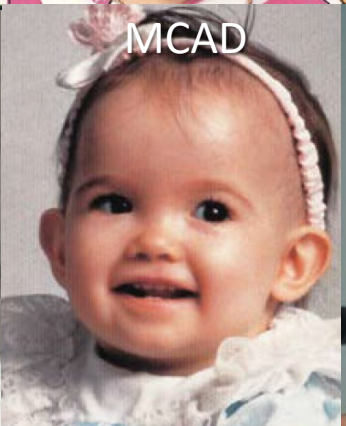
TAY-SACHS



GAUCHER



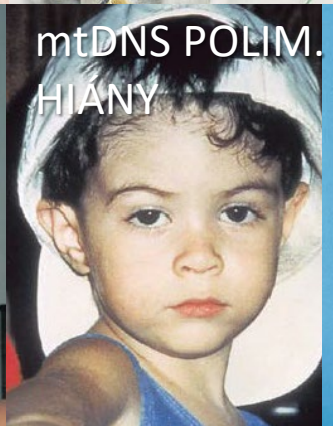
ORNITIN TRANZ-KARBAMILÁZ HIÁNY



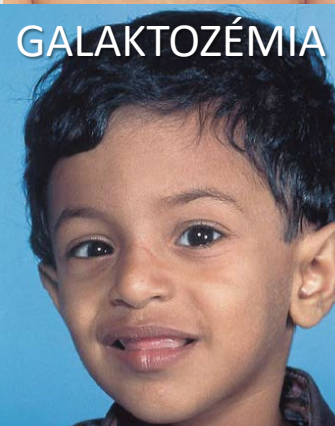
MCAD



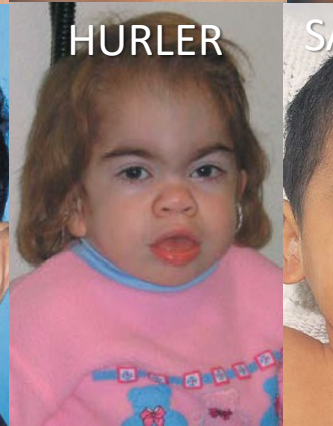
MERRF



mtDNA POLIM. HIÁNY



GALAKTOZÉMIA



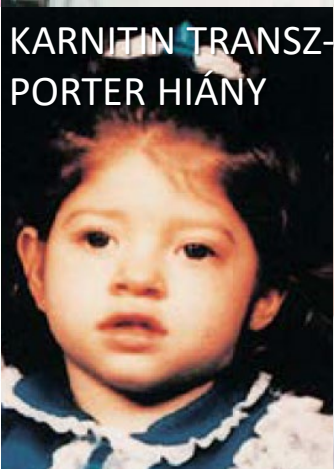
HURLER



SANDHOFF



HEPATORENÁLIS TIROZINÉMIA



KARNITIN TRANZ-PORTER HIÁNY



NIEMANN-PICK



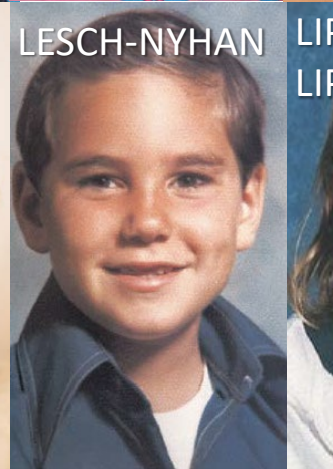
PEARSON



POMPÉ



ADRENO-LEUKODISZTRÓFIA



LESCH-NYHAN



LIPOPROTEIN LIPÁZ HIÁNY

ÁTTEKINTÉS: OSZTÁLYOZÁS



Nemzetközi Veleszületett Anyagcserebetegség Társaság Osztályozása (ssiem.org)

I. Aminosavak és peptidek ACSZ.

II. Szénhidrát ACSZ.

III. Zsírsavak és ketontestek ACSZ.

IV.
Energiaháztartás ACSZ.

V. Purin, pirimidin és nukleotidok ACSZ.

VI. Szterol ACSZ.

VII. Porfirin és hem ACSZ.

VIII. Lipidek és lipoprotein ACSZ.

IX. Glikozilációs és prot. mód. ACSZ.

X. Lizoszomális tárolási megbetegedések

XI. Peroxizomális ACSZ.

XII.
Neurotranszmitter metab. rend.

XIII. Vitamin és nem-fehérje kofaktorok ACSZ.

XIV. Nyomelemek és fémek ACSZ.

XV. Xenobiotikum metab. rend.



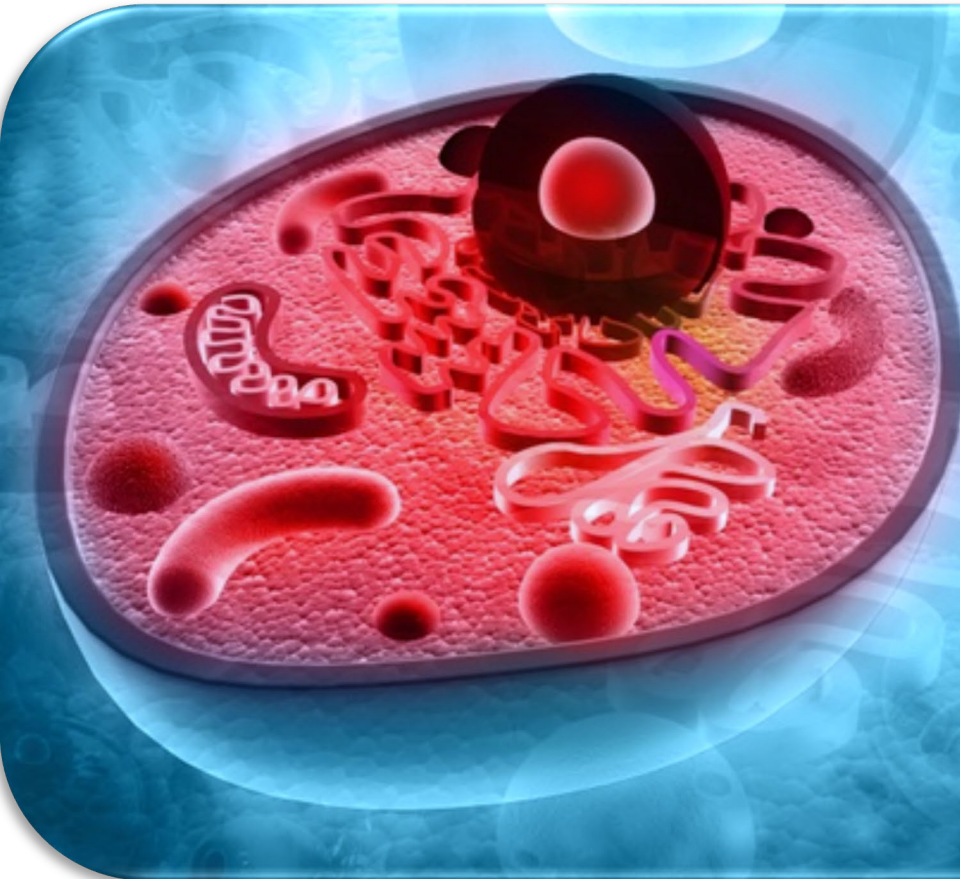
ÁTTEKINTÉS: ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁG

Kumulatív incidencia: **1 : 1.000 - 2.500** újszülött, **>1000** betegség

Kór	Gyakoriság
Aminoacidopátiák	15:100.000 újszülött
Fenilketonuria	6:100.000 újszülött
Jávorfaszirup betegség	1:100.000 újszülött
Homocisztinuria	1:200.000 újszülött
Lizoszomális tárolási megbetegedések	14:100.000 újszülött
Organikus aciduriák	9:100.000 újszülött
Biotinidáz hiány	2:100.000 újszülött
Mitokondriális megbetegedések	8:100.000 újszülött
Zsírsvak és ketontestek	7:100.000 újszülött
MCAD	6:100.000 újszülött
Szénhidrát anyagcsere	6:100.000 újszülött



Anyagcserebetegségek kialakulása



DNS

- **Nukleáris** (*patogén génvariáció*)
- Mitokondriális

RNS

- mRNS
- miRNS

Fehérje

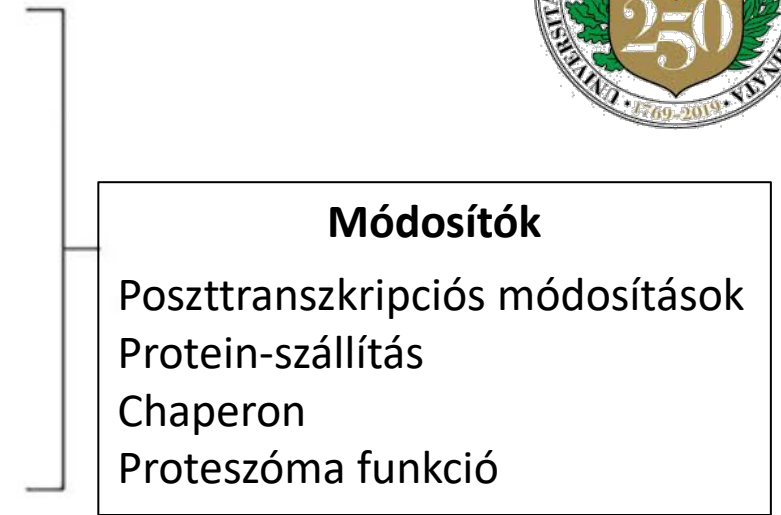
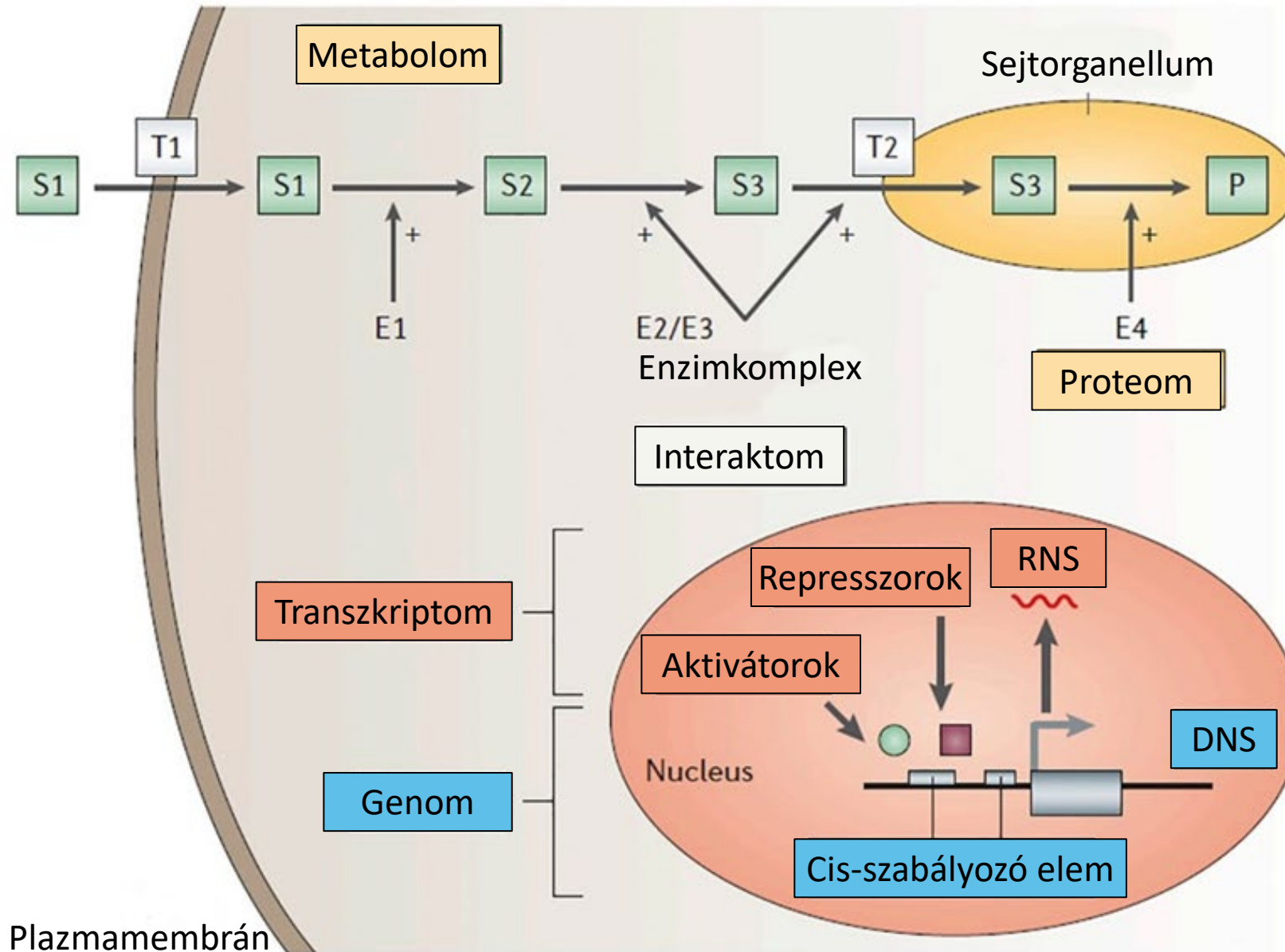
- **ENZIM** aktivitás/ stabilitás/ hiány
- Transzporter/ kofaktor aktivitás

Metabolit

- Toxikus metabolit (*szubsztrát felhalmozódás következtében*)



Anyagcserebetegségek kialakulása (2)





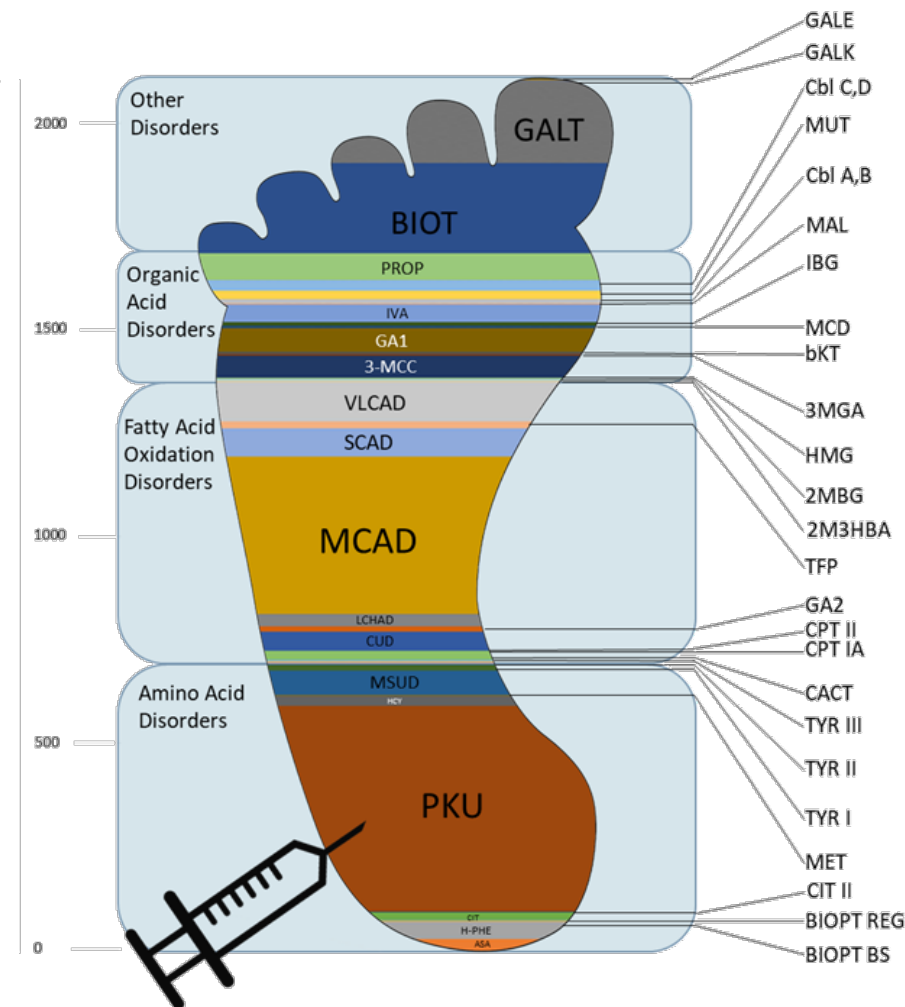
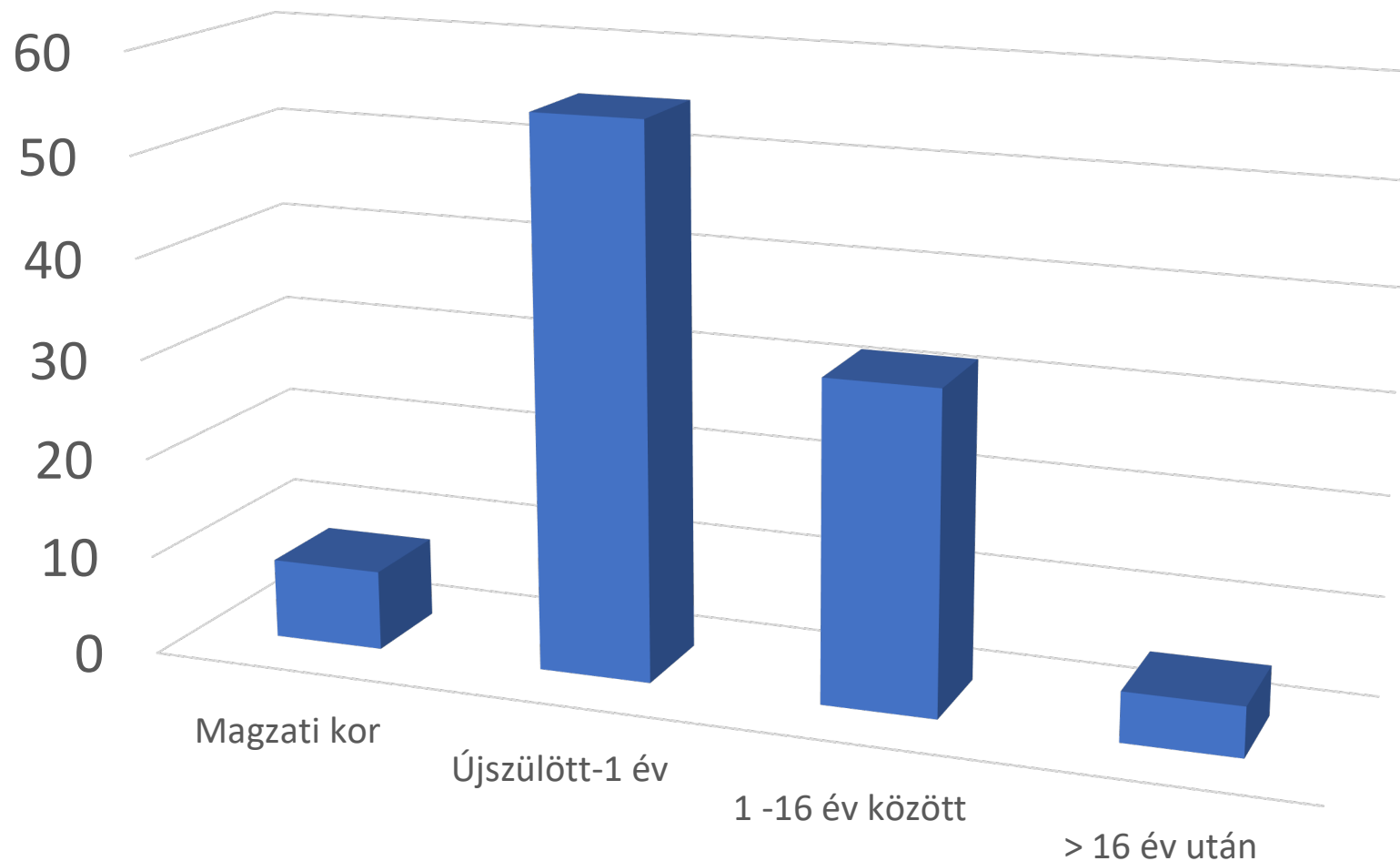
Mikor merül fel anyagcserebetegség gyanúja?

	Galaktozémia	Fruktóz intolerancia	Amino-aciduriák	Organikus aciduriák	Glikogenózis	Tirozinémia	Karnitin hiány	Gaucher
Disztrófia	x	x	x	x				
Hányás	x	x		x	x	X		
Hasmenés						x		
Letargia		x	x	x			x	
Izomtónus-eltérés	x			x	x			x
Görcs				x	x			
Apnoe		x		x	x			
Icterus						x		



Anyagcserebetegség első tünetei

Első tünet megjelenésének időpontja





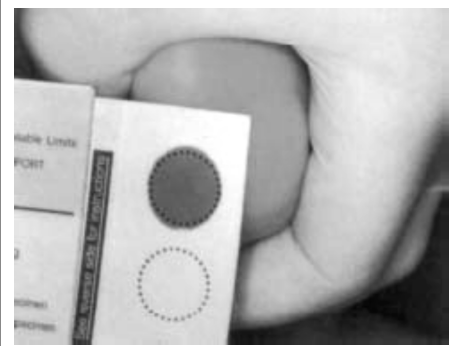
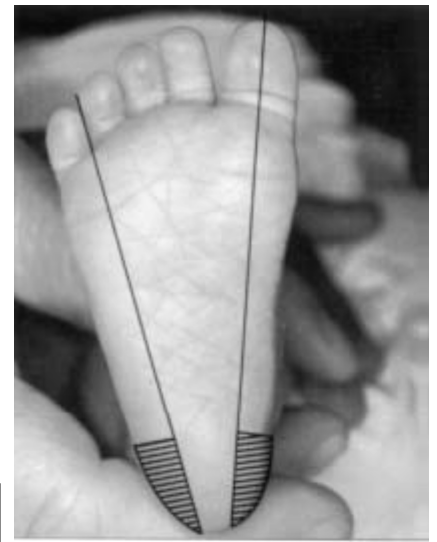
Anyagcserebetegségek szűrése

Magyarország: 90.000 újszülött/év;

26 BETEGSÉGRE
ÚJSZÜLÖTTKORI
SZŰRÉS

3 betegség fotometriás szűrése (Gal, TSH, biotinidáz)

23 betegség MS-MS szűrése



AMINOACIDOPÁTIÁK	ZSÍRSAV OXIDÁCIÓ	ORGANIKUS ACIDURIÁK
<p>Fenilketonuria (PKU) Jávorfaszörp betegség (MSUD) Tirozinémia I és II Argininoszukcinát szintáz és liáz hiány Homocisztinúria, UCD nonketotikus hiperglicinémia ureaciklus zavarok mitokondriális defektusok</p>	<p>Rövid szénláncú (SCAD) Közép szénláncú (MCAD) Hosszú szénláncú hidroxil-acyl (LCHAD) Nagyon hosszú szénláncú (VLCAD) Többszörös (MADD vagy GAI) Karnitin palmitoil transzferáz hiány I és II (CPT-I és CPT-II) Karnitin transzport zavara (CT)</p>	<p>Béta-ketotioláz hiány Glutársav acidémia (GA-I) Izovaleriánsav acidémia (IVA) Metilmalonsav acidémia (MMA) Propionsav acidémia (PA) 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA liáz hiány (HMG) 3-metil-krotonil-CoA karboxiláz hiány (MCC) többszörös karboxiláz hiány (MCD)</p>



Anyagcserebetegségek szűrése (2)

MIKOR?

Érett újszülött és min. 60mL anyatejet fogyasztott: a 48. és 72. ÉLETÓRA között

Koraszülött (<32. gesztációs hét): szülést követő két hetes és gesztációs időre korrigált időpontban

Transzfúzió: 2 hetes korban és 60. napos életkorban

Parenterális táplálás: parenteralis táplálás előtt és 2 hetes korban





Anyagcserebetegség: diagnosztika

- **Újszülöttkori anyagcsere szűrés**
 - populációs szintű, minisztériumi rendeletben szabályozott
 - pozitivitás esetén konfirmatív, diagnosztikai vizsgálat szükséges
- **Preimplantációs és prenatális teszt (érintett és genetikailag igazolt családtag)**
 - célzott genetikai vizsgálat
- **Klinikai tünetek alapján felmerülő gyanú**
 - Jellemző fenotípus, klinikum - célzott anyagcsere szűrő és diagnosztikai vizsgálatok



Anyagcserebetegség: géndiagnosztika

GÉNDIAGNOSZTIKA



A. Egy vagy két szindróma

B. Jellemzős tünetegyüttes

C. Nem jellemzős tünetegyüttes

Célzott génvizsgálat

Génpanel vizsgálat

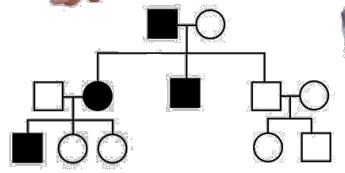
G-sáv Array-CGH WES

Génméret Mutáció "hot spot"

Bizonytalan Jelentőségű Variációk Patogenitás elemzése

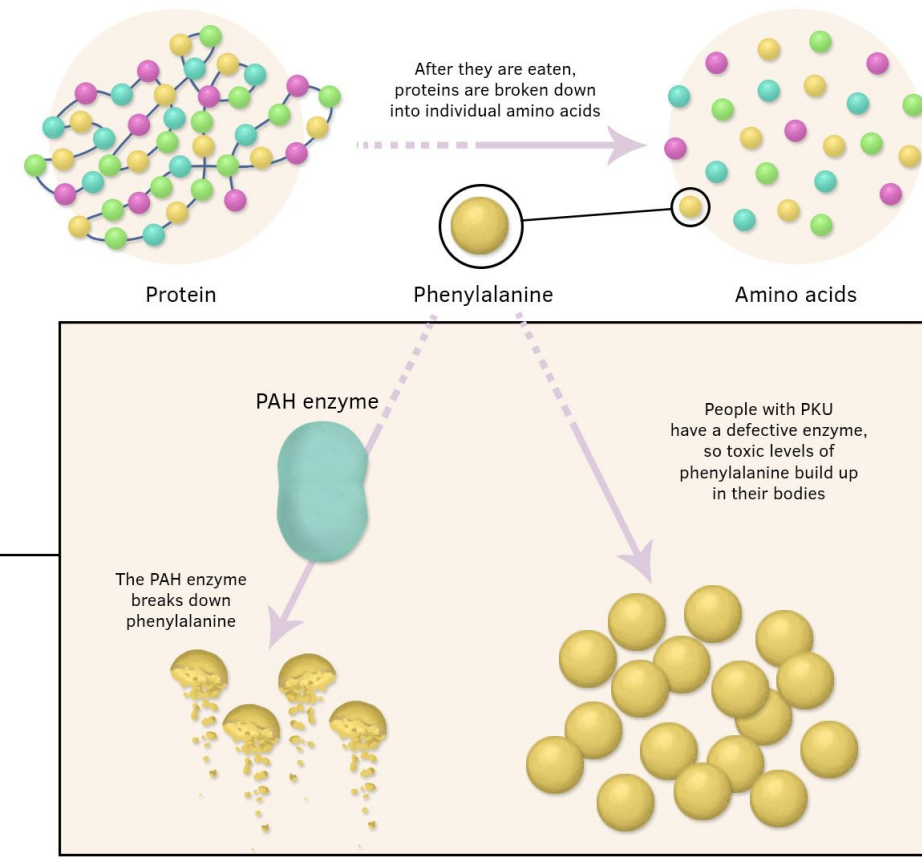
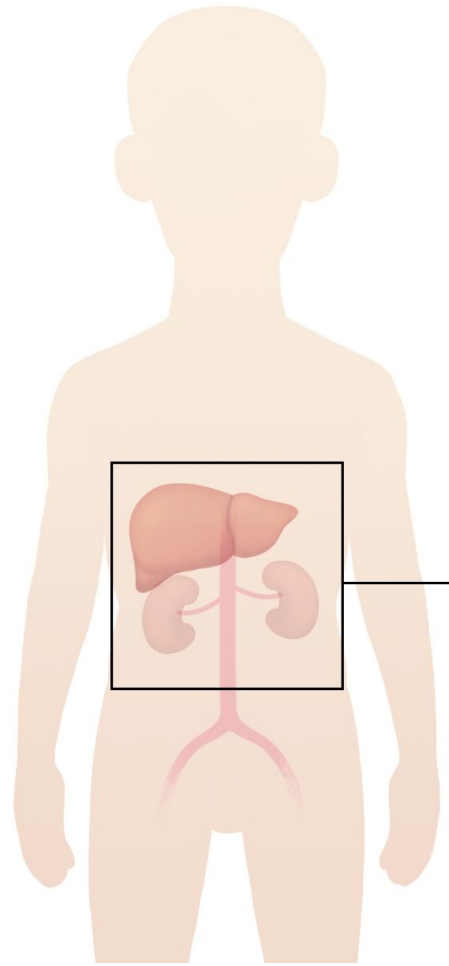
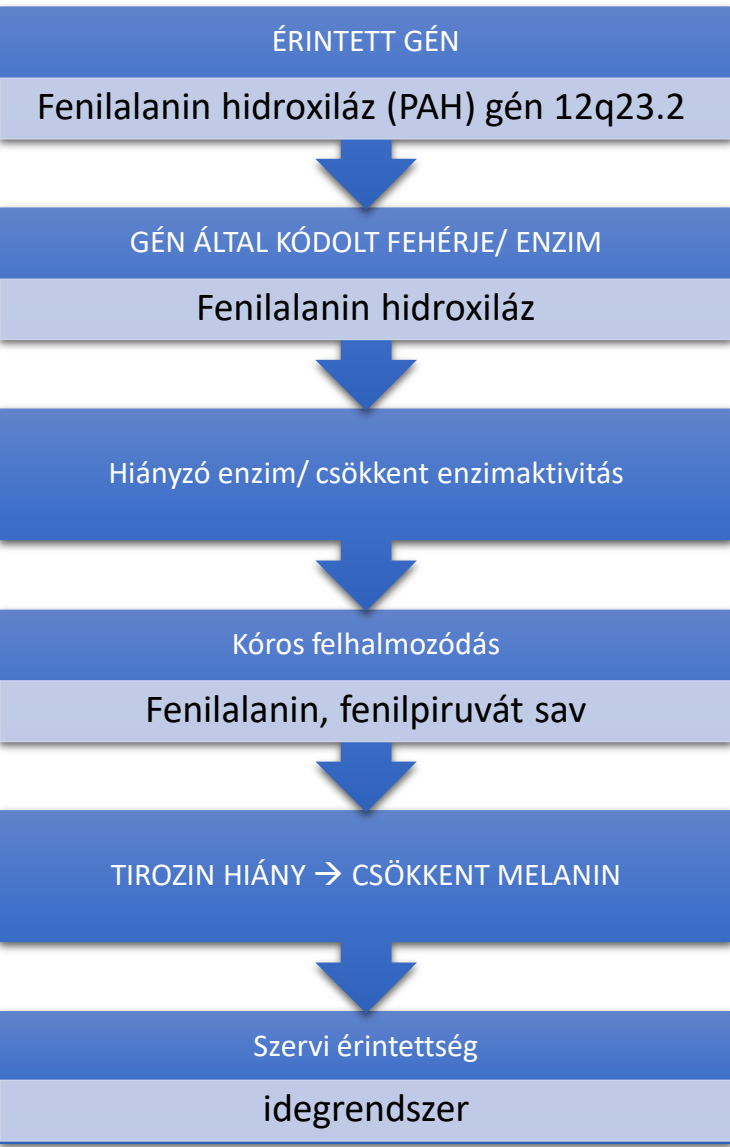
Célzott NGS
Sanger
PCR
FISH
Célzott NS

G-sáv FISH
Array-CGH
Panel NGS
Panel NS





Fenilketonuria: áttekintés





Fenilketonuria: tünettan és terápia

TERÁPIA

Fenilalanin szegény diéta

Plazma fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$)	Fenilalanin diéta (mg/dL)	Fenilalanin diéta (mg/kg)
<605	(<10)	70
605-1210	(10-20)	55
1210-1815	(20-30)	45
1815-2420	(30-40)	35
>2420	(>40)	25

Anyatejben: 1dL-ben 50 mg Phe

USA (2018 óta), EU (2019.05 óta):
Palynziq (pegvaliase-pqpz) inj.

CAVE! várandósság

Görcs Microcephalia

Értelmi elmaradás

Növekedési elmaradás

Hányás

Hypopigmentatio

Betegek 90%-a kék szemű

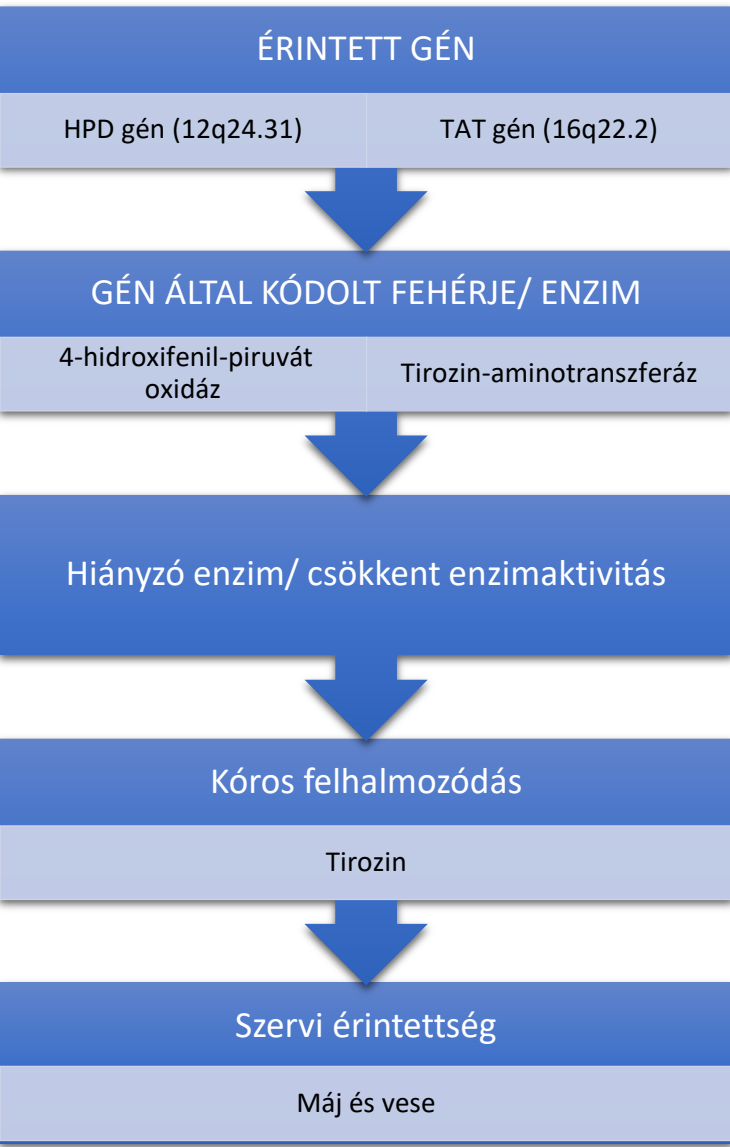
Enyhe dermatitis

Izomtónus spaticitás





Tirozinémia



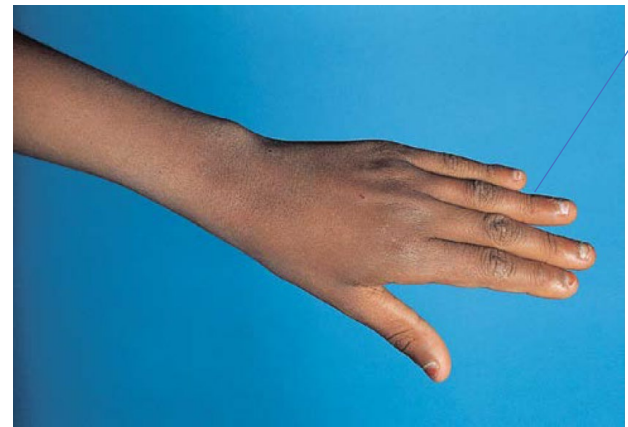
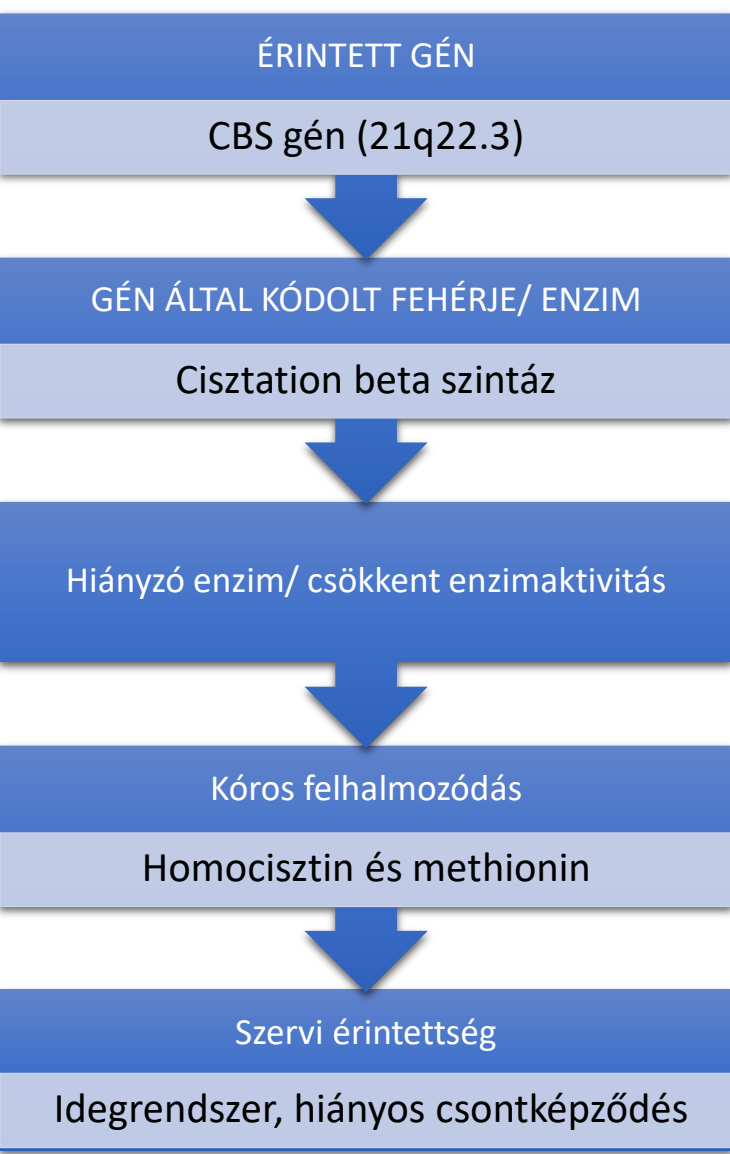
- Súlyos májlézió
- Hányásos rohamok
- Icterus
- Hepatomegalia
- Ascites
- Tubulopátia
- Hiperhidrózis
- Cornealis fekély
- Növekedési elmaradás
- Hasmenés
- Lábödéma
- Hiperkeratózis



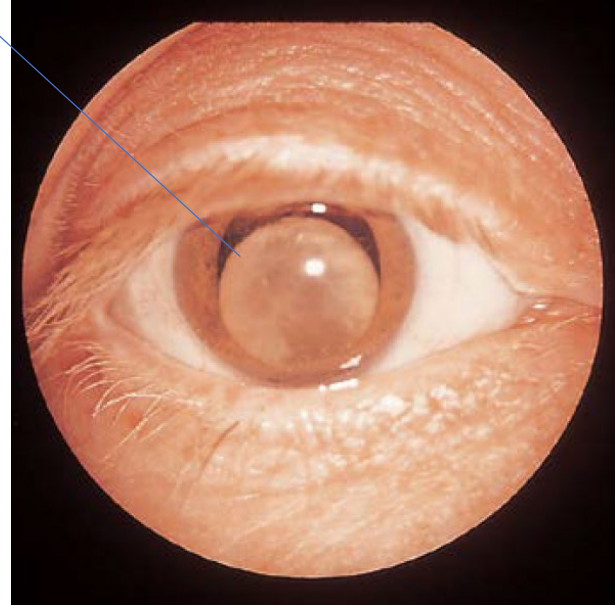
T: korlátozott fenilalanin és tirozin diéta



Homocisztinuria



Myopia
 Retina leválás rizikó ↑
 Szemlelce ectopia
 Értelmi elmaradás
 Osteoporosis
 Vékony, hosszú ujjak



Fokozott trombózishajlam
 Marfanoid alkat

T: methionine mentes és ciszteinnel dúsított + B6 vitamin

Pompé-kór

Glikogenosis 2-es típus

(alfa glikozidáz hiány, GAA gén)

- Károsodott glikogén degradáció
- Lizoszómákban akkumuláció
- Izomsejtek megnagyobbodása
- Macroglossia



Infantilis forma

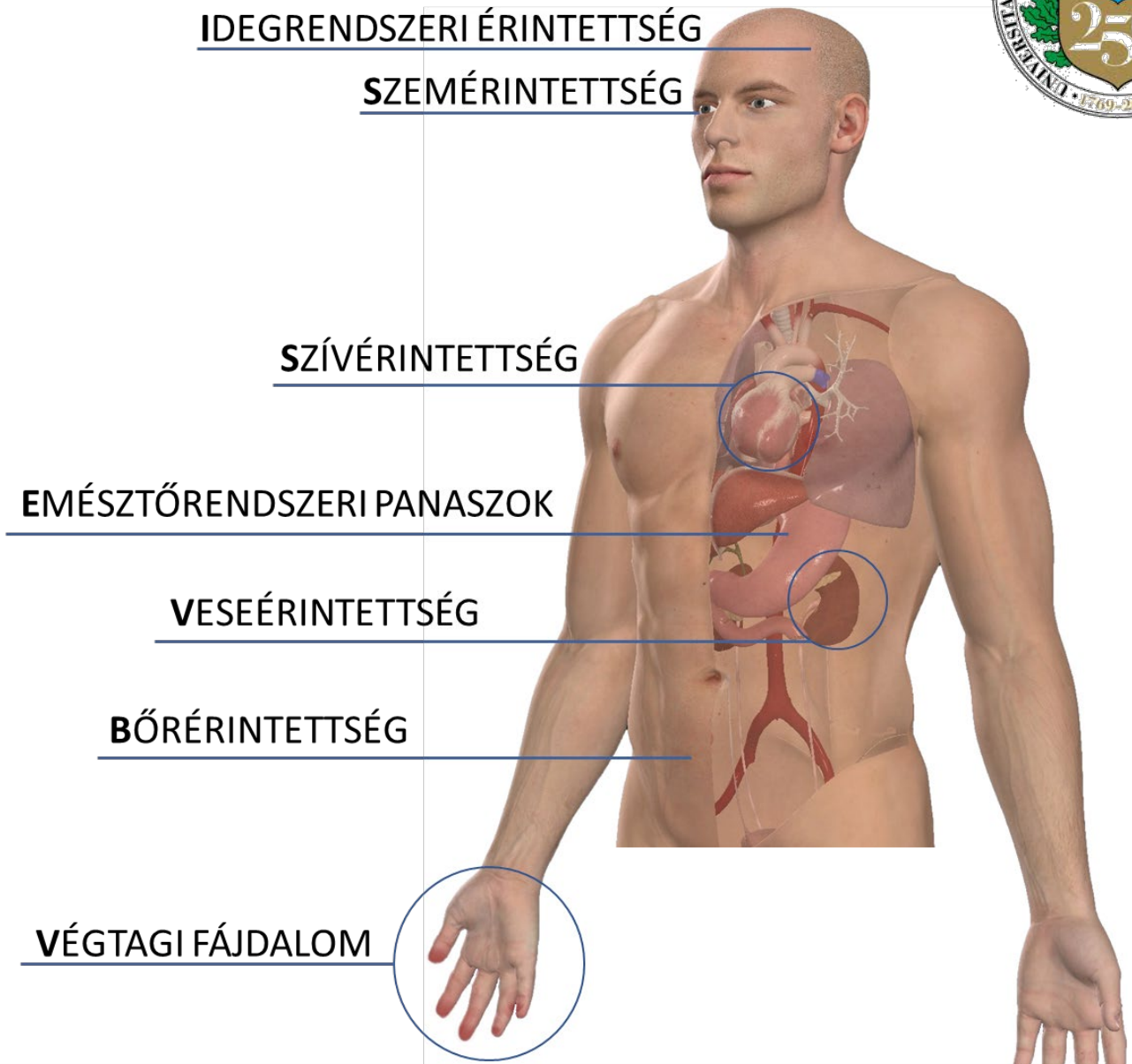
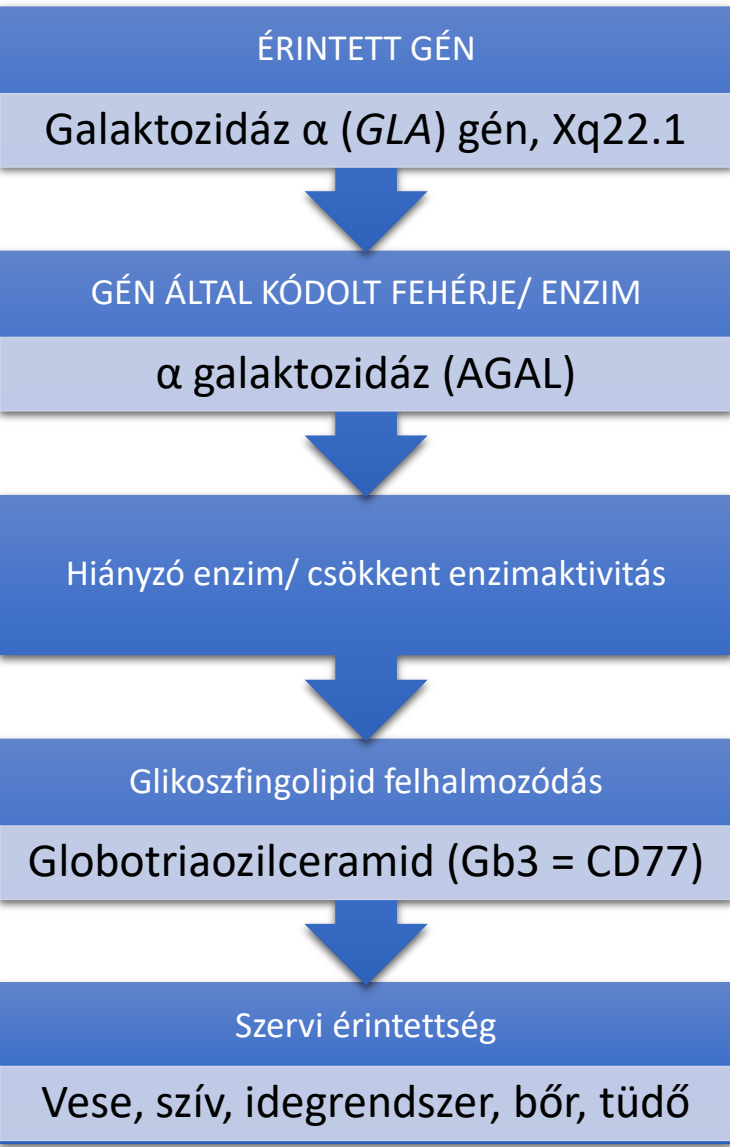
- Progresszív izomgyengeség
- Cardiomegalia
- Hipotónia
- Légzési elégtelenség
- Magas CK

Késői kezdetű forma

- Gyerek-, felnőttkorban
- Progresszív izomgyengeség
- Szívérintettség nincs
- Légzési elégtelenség
- Terhelési intolerancia
- Nyelészavar
- Hepatomegalia
- Magas CK

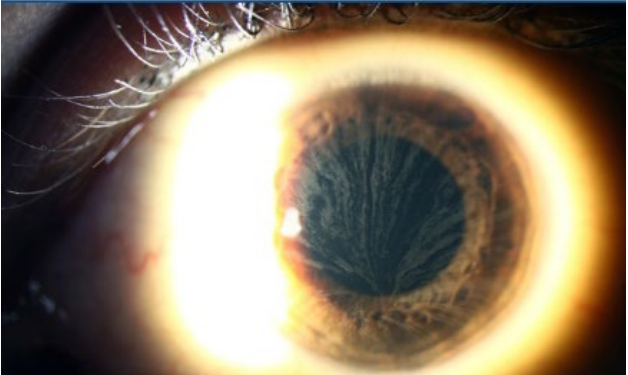


Fabry-betegség: áttekintés és tünettan

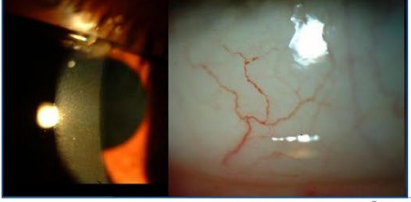




Fabry-betegség: jellegzetes tünetek és eltérések



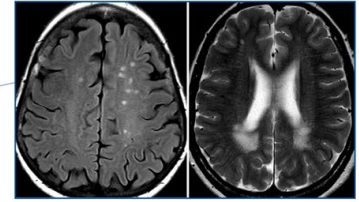
TÜNETEK
CORNEA VERTICILLATA



MIKROANEURIZMÁK

**VIZSGÁLATTAL FELTÁRT
ELTÉRÉSEK**

CEREBROVASZKULÁRIS

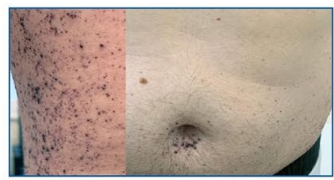


HALLÁSKÁROSODÁS



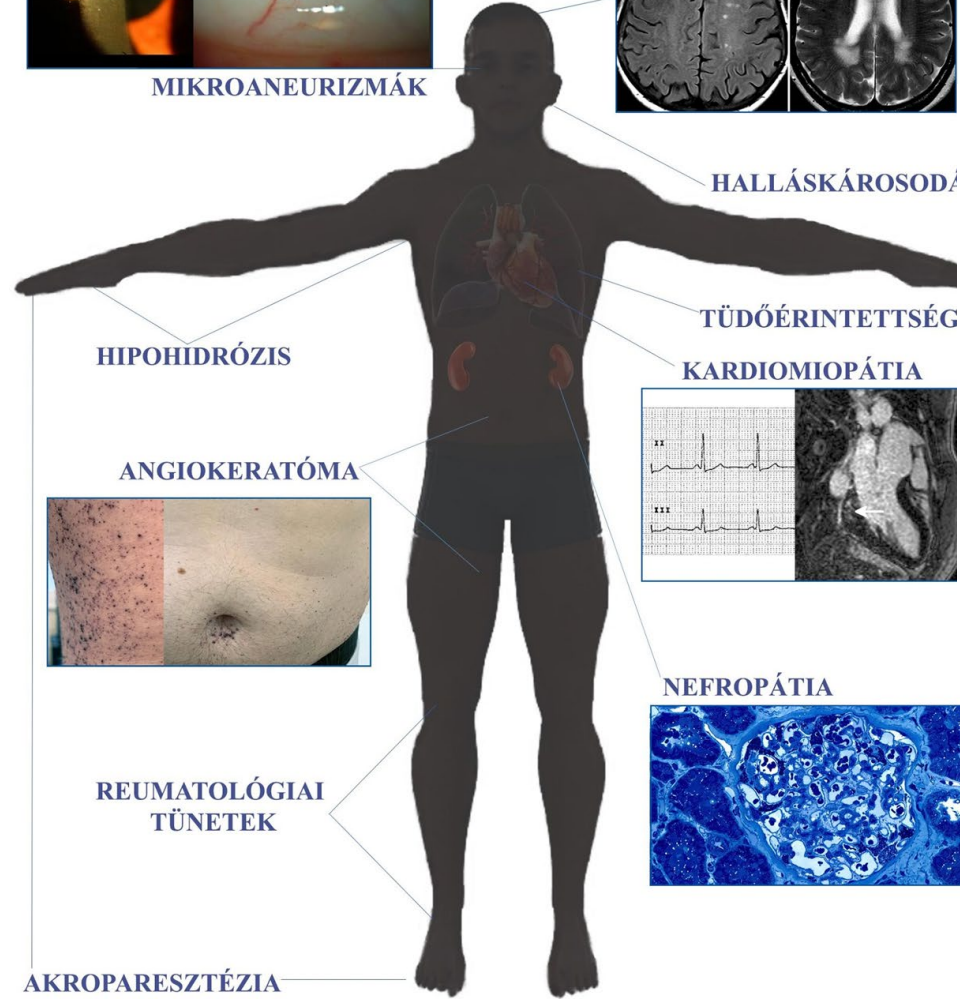
HIPOHIDRÓZIS

ANGIOKERATÓMA



REUMATOLÓGIAI
TÜNETEK

AKROPARESZTÉZIA

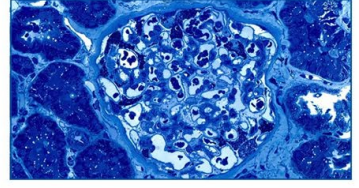


TÜDŐÉRINTETTSÉG

KARDIOMIOPÁTIA



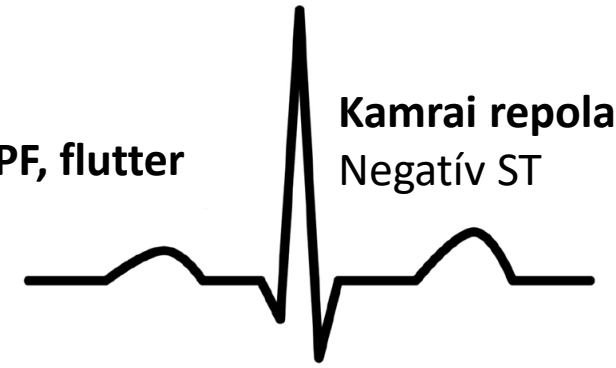
NEFROPÁTIA



Kamrai depolarizáció
Bal-/jobbszárblokk, VES, VT

PF, flutter

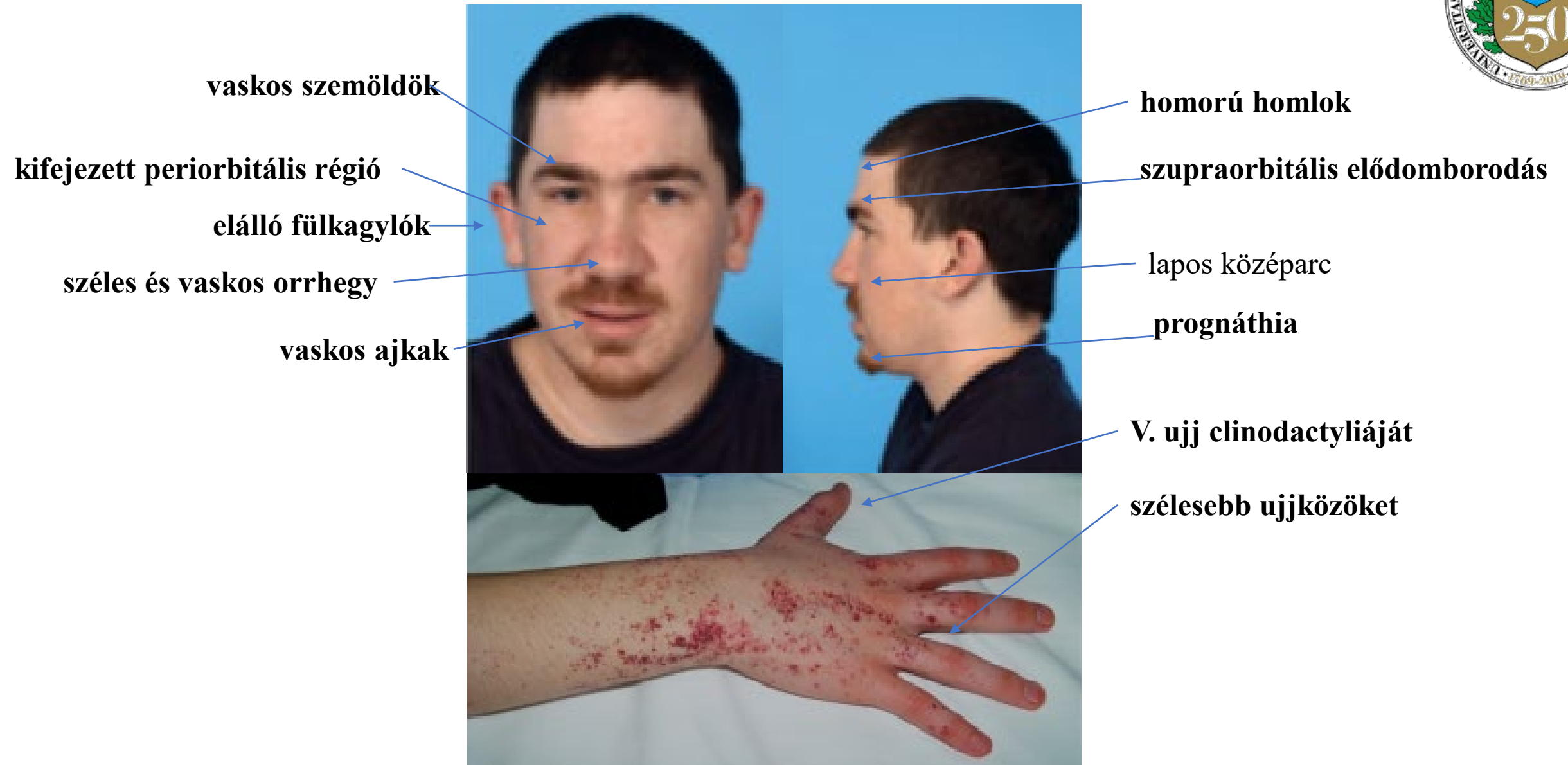
Kamrai repolarizáció
Negatív ST



AV blokk



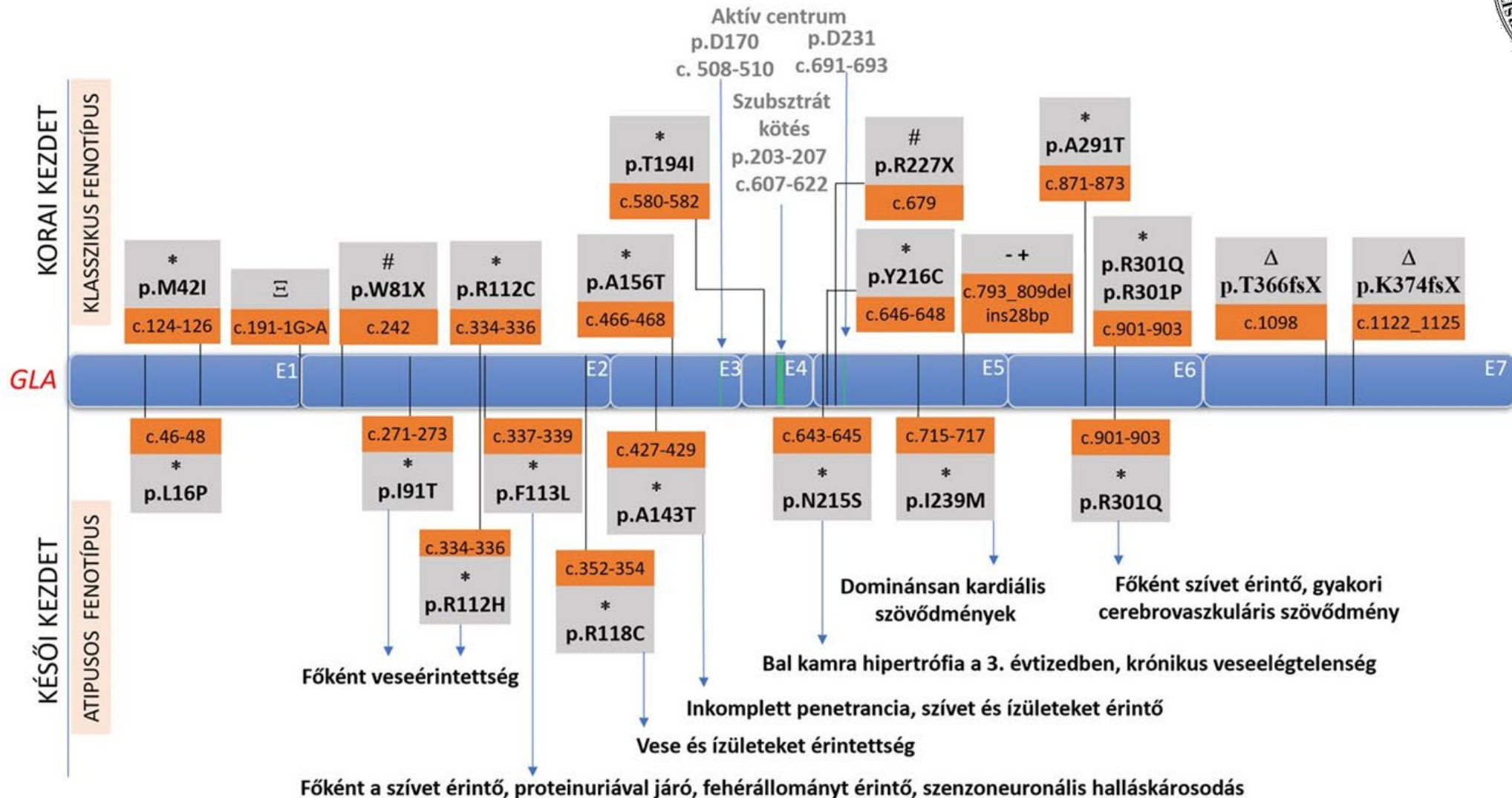
Fabry-betegség: arc- és kézdizsmórfiás jegyek





Fabry-betegség: genotípus-fenotípus korrelációk

A.



MUTÁCIÓ * miszsenz # nonszenz + inszerció - deléció Δ frame-shift ☒ splicing **ÖRÖKLŐDÉSMENET** ■ X-hez kötött



Fabry-betegség: diagnosztikai algoritmus

KLINIKUM ALAPJÁN FELMERÜLŐ FABRY-BETEGSÉG GYANÚJA

AGAL ENZIMAKTIVITÁS MÉRÉSE

Jelentősen csökkent enzimaktivitás (<1% a normal értéknek)

Enyhén csökkent enzimaktivitás

Megfelelő értékű enzimaktivitás

Fabry-betegség diagnózisa

GLA génszekvenálás

Fabry-betegség kizárása

Patogén (V. Osztály) vagy valószínűleg patogén (IV. Osztály) génvariáció azonosítása

Ismeretlen jelentőségű (III. Osztály) génvariáció azonosítása

Benignus (I. Osztály) vagy valószínűleg benignus (II. Osztály) génvariáció azonosítása

↑Lyso-Gb3/ jellegzetes biopszia

Lyso-Gb3 mérés és/ vagy érintett szerv biopsziája



Fabry-betegség: diagnosztikai kritériumok

Kritérium	Eltérés	Pont	Megjegyzés
Klinikai jellemzők	Cornea verticillata és/ vagy biopsziával igazolt angiokeratóma	+1 pont	A tünetek háttérében más ok is állhat.
Plazma/ Fehérvérsejt α -galaktozidáz A aktivitás	A referencia tartomány 5%-a alatti érték	+1 pont	Érintett nőkben gyakran lehet normális az enzimaktivitás. Ha a család valamely férfi tagjának alacsony az enzimaktivitása, segítség lehet a diagnózishoz.
Plazma/ vizelet biomarkerek	Emelkedett plazma globotriaoszilzfingozin Emelkedett vizelet globotriaoszilceramid	+1 pont	Más betegségekben is megemelkedhetnek ezen biomarkerek
Patogén génvariáció	Patogén (V. osztály) vagy valószínűleg patogén (IV. osztály) génvariáció	+1 pont	Bizonytalan jelentőségű variáns (VUS) esetén pontszám nem adható
Kórszövettani eltérés	Fabry-betegségre jellegzetes eltérések kimutatása	+2 pont a szív, vese szövetben kimutatott eltérés +1 pont más szervben (pl. bőr) igazolt eltérés	Javasolt a Fabry-betegség szövettani minták elemzésében tapasztalt patológusnak értékelni a biopsziás mintákat.



Fabry-betegség: terápia

1. ERT:

Agalzidáz-alfa (Replagal, Takeda):

Alkalmazás módja: intravénás

Dózis: 0,2 mg/kg/15 naponta

Agalzidáz-béta (Fabrazyme, Sanofi Genzyme):

Alkalmazás módja: intravénás

Dózis: 1 mg/kg/15 naponta

2. Chaperon terápia:

1-deoxygalactonojirimycin hidroklorid (Migalastat, Amicus Therapeutics UK Limited):

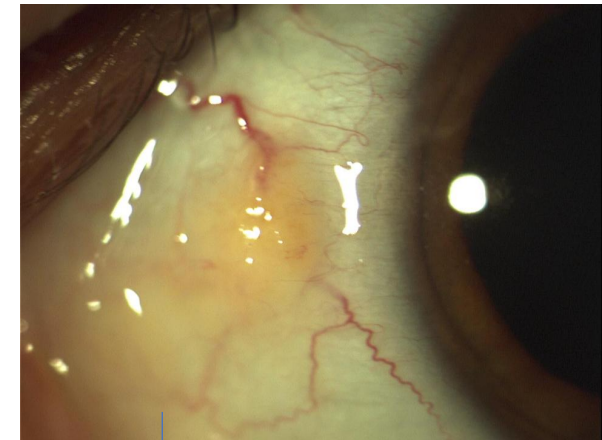
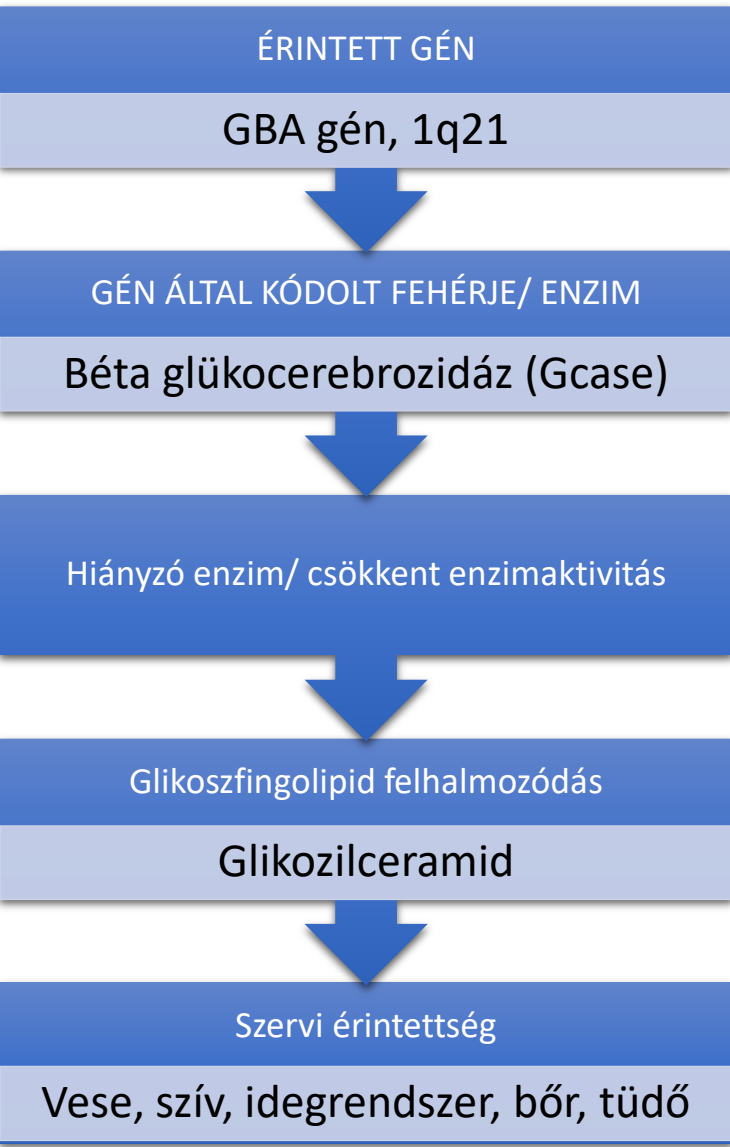
Alkalmazás módja: per os

Dózis: 123 mg (1 kapszula)/ 2 naponta, ugyanabban az időpontban (a kapszula bevétele előtt 2 órával, illetve utána 2 órával étkezni nem szabad)





Gaucher-kór: áttekintés és tünettan

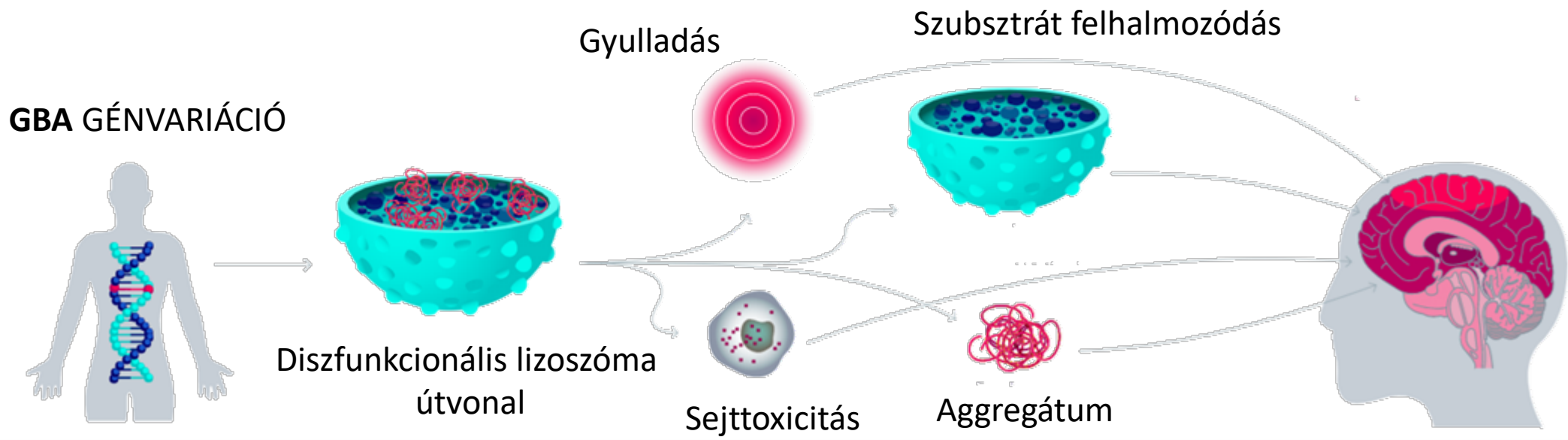
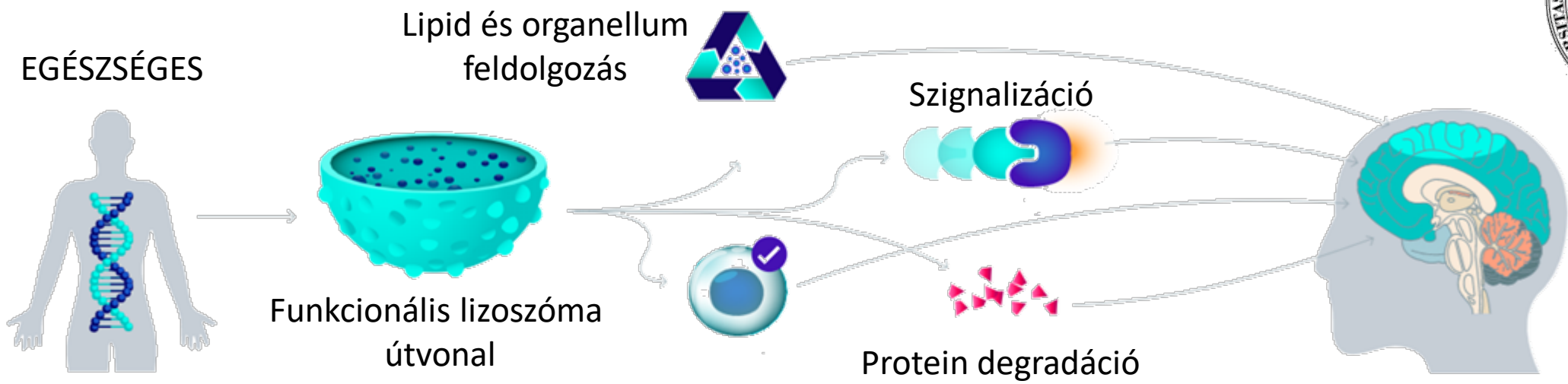


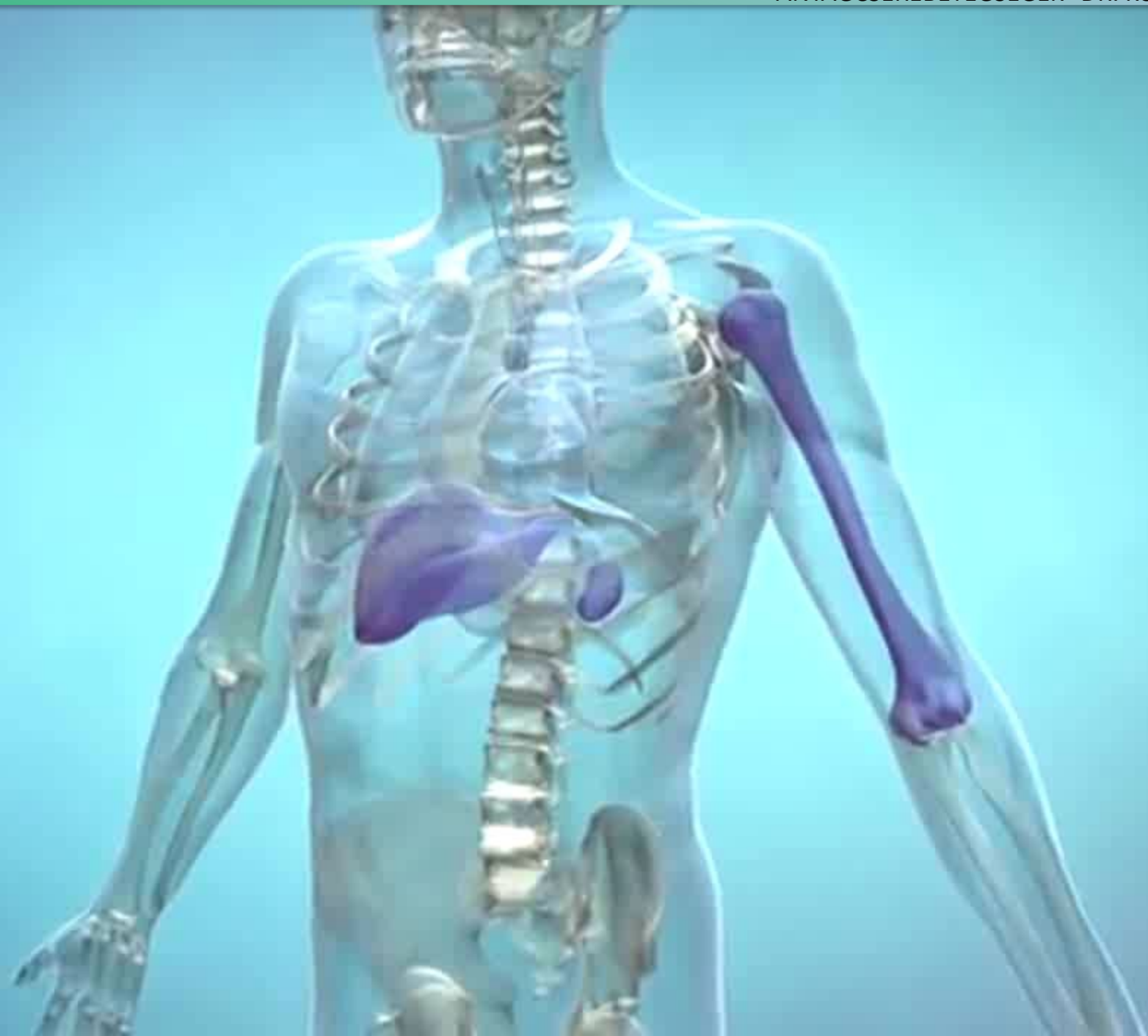
Pingueculae

Arc: anteventált orrcsúcs, besüppedt orrgyök, elálló fülkagylók, strabismus, kifejezetlen facies, felnőtt korban: pingueculae



Gaucher-kór: patomechanizmus







Gaucher-betegség: terápia

I. Gaucher kór TÜNETTAN

Gyakori tünetek

FÁJDALMATLAN SPLENOMEGALIA (86%)

THROMBOCYTOPÉNIA (60%)
(splenectomizált páciensek!)

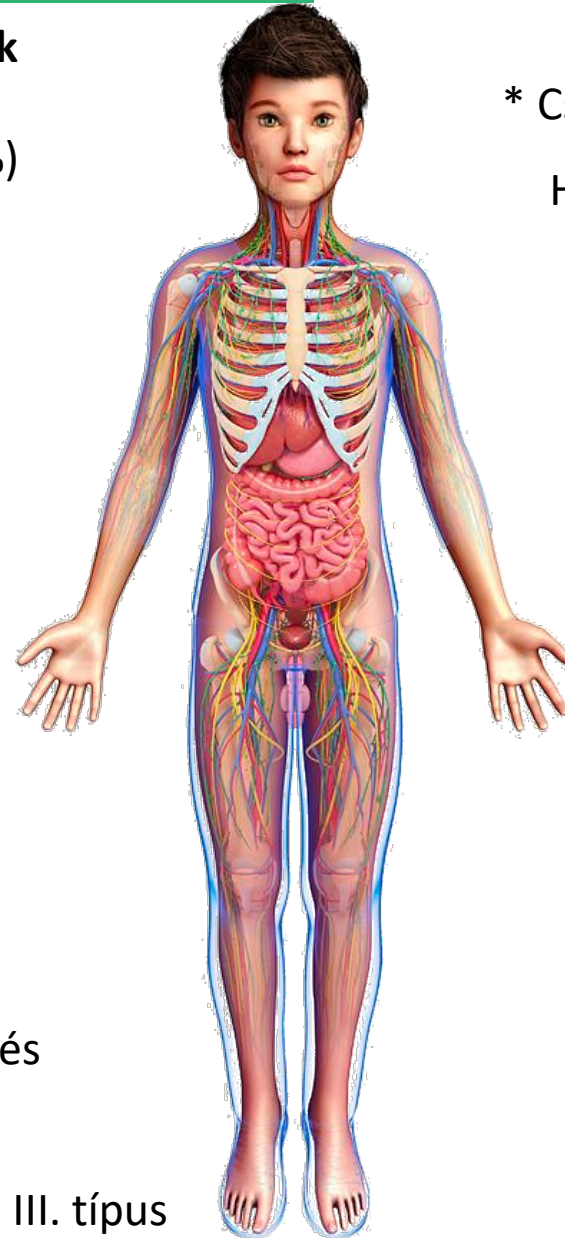
Hepatomegalia (65%)

Anémia (36%)

Fáradékonyság

Fokozott posztoperatív/ postpartum vérzés

Epilepszia (16%), ataxia és spaszticitás (20-50%) III. típus



Ritka tünetek

* Csonttünetek a III. típusra jellemzők

Humerus/csípő aszeptikus nekrozisa

Spontán törés
(korai osteoporosis)

“Növekedési fájdalom”

Megkésett növekedés (I. típus)

Alacsonyan ülő fülek, mély orrgyök,
“upturned nose”, ízületi kontraktúra (II. típus)

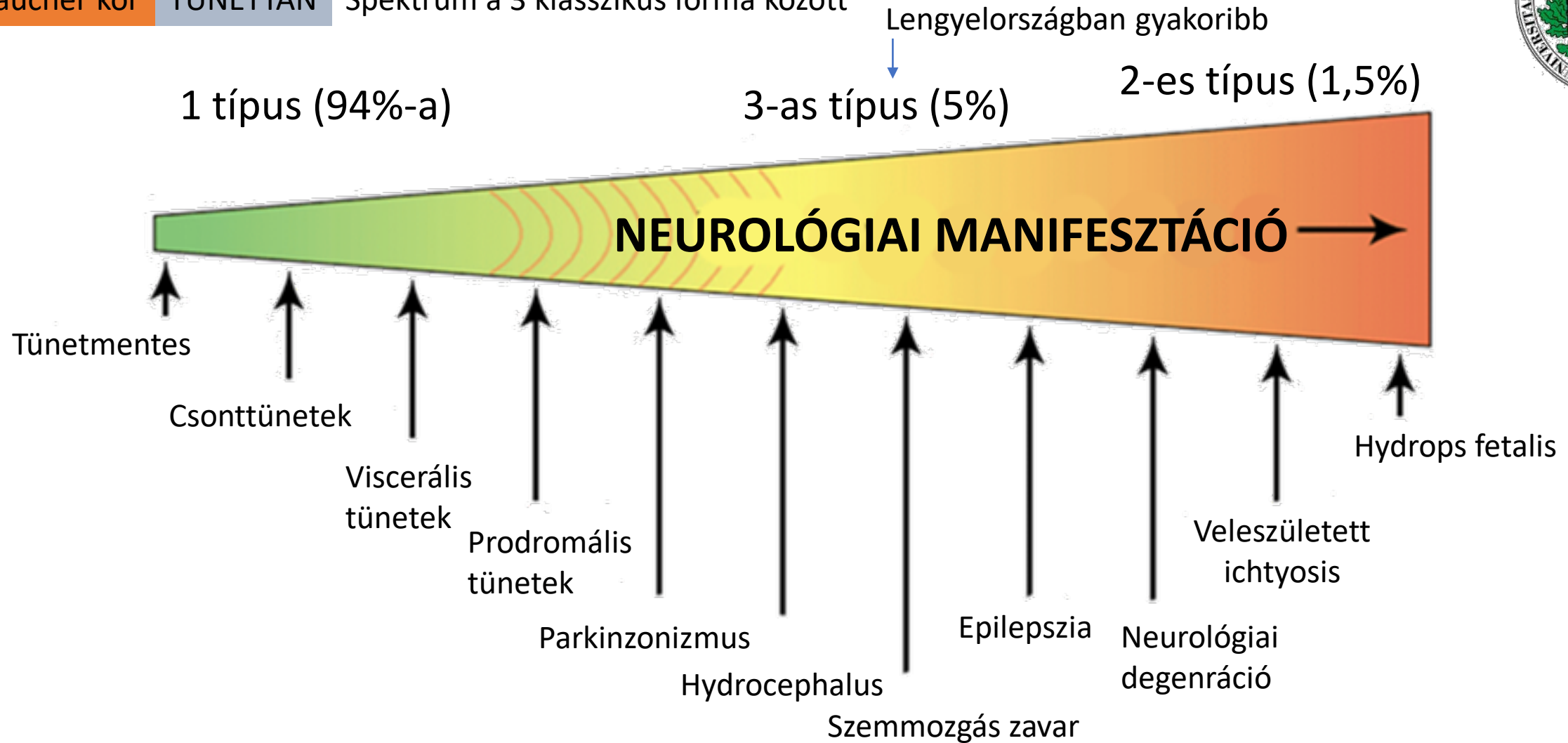
Hidrops fetalis, microcephalia,
hipokinézia (II. típus)

Tremor, rigiditás (III. típus)



Gaucher-betegség: terápia

I. Gaucher kór TÜNETTAN Spektrum a 3 klasszikus forma között



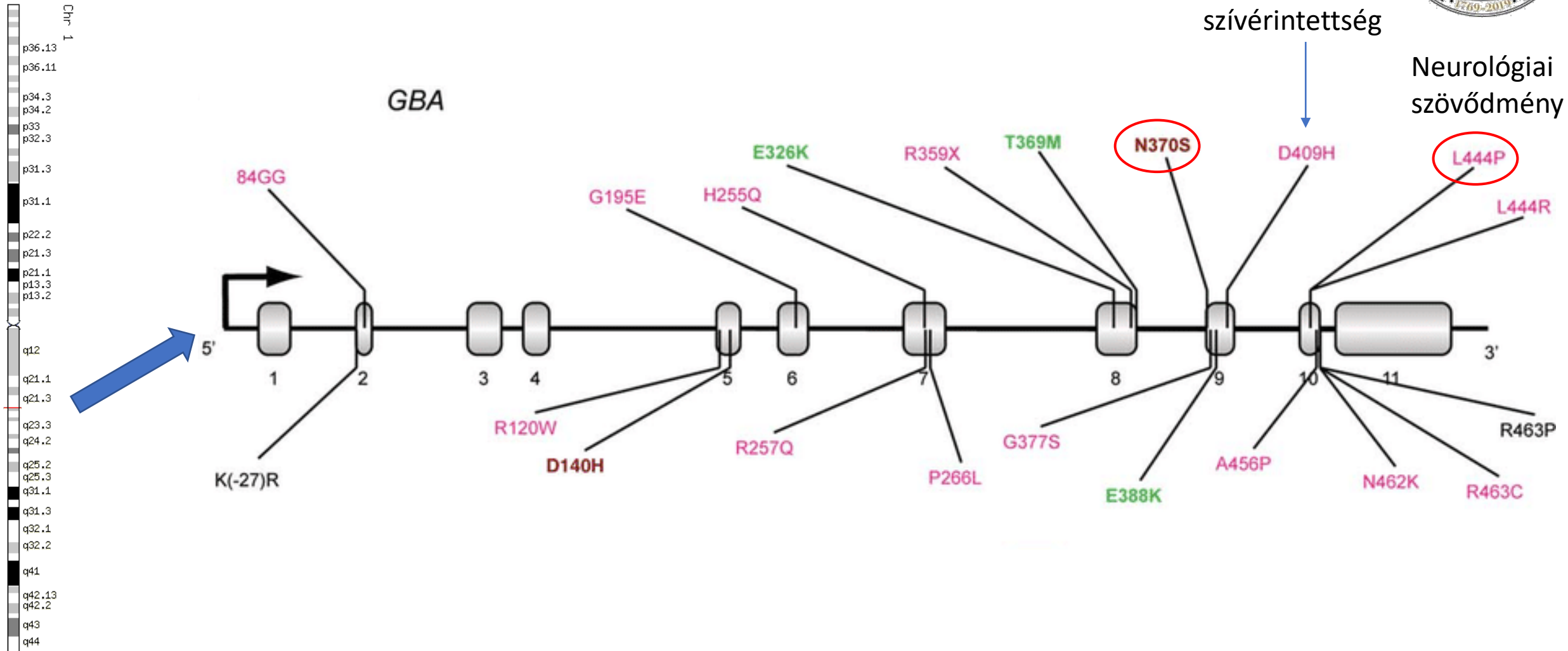
Más gének is hozzájárulnak a betegségre jellemző fenotípushoz!!!

Pl. Gaucher beteg + thalassemia hordozó (HBB gén) → súlyosabb anémia



Gaucher-betegség: terápia

I. Gaucher kór ETIOLÓGIA GBA gén **Glukozilceramid béta** >380 mutáció: Pontmutáció, de 55bp del



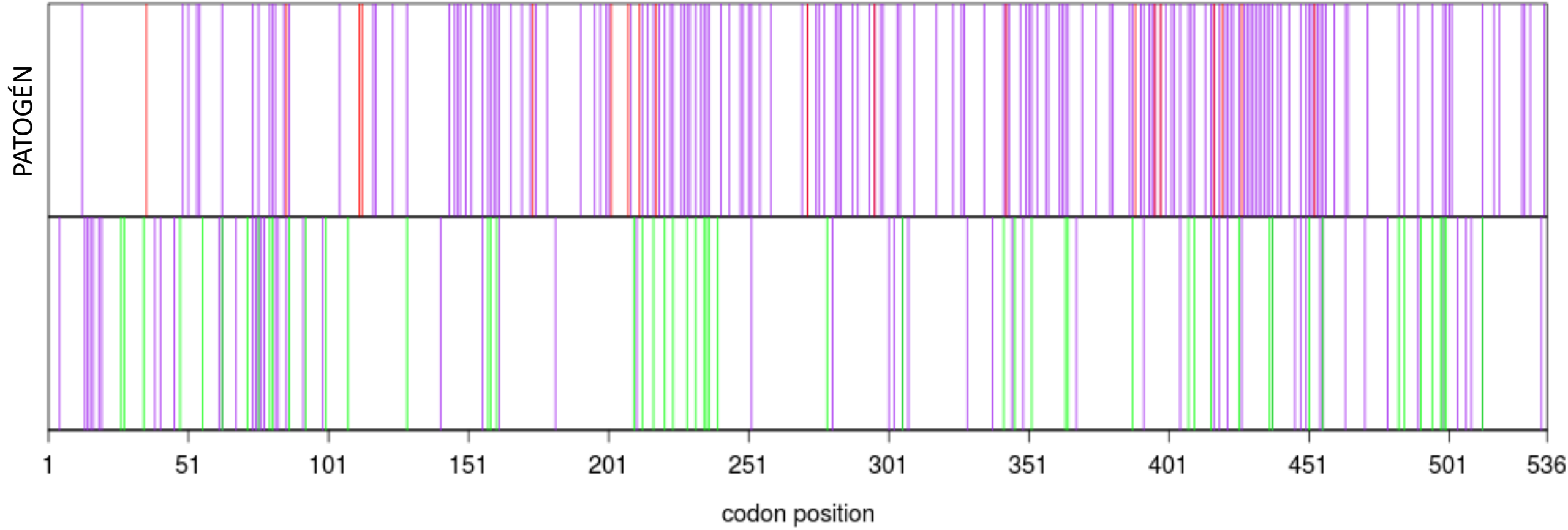


Gaucher-betegség: terápia

I. Gaucher kór ETIOLÓGIA

MUTÁCIÓS TÉRKÉP

- Misszenz
- Nonszenz
- Csendes





Gaucher-betegség: terápia

Gaucher kór TERÁPIA ENZIMPÓTLÁS / SZUBSZTRÁTREDUKCIÓ

Az ERT javítja a növekedési elmaradást is
 Splenectomizált betegek esetében nagyobb dózis

Imiglucerase

Velaglucerase



Szubsztrát redukciós terápia:

Miglustat

Eliglustat





Gaucher-betegség: terápia

Gaucher kór – I. típus

GÉNTERÁPIA

ex vivo

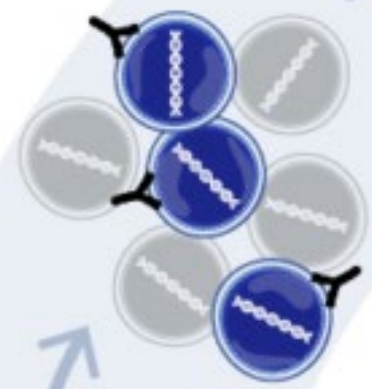
GBA gén



lentivírus



CD34+
HSC



CSONTVELŐ



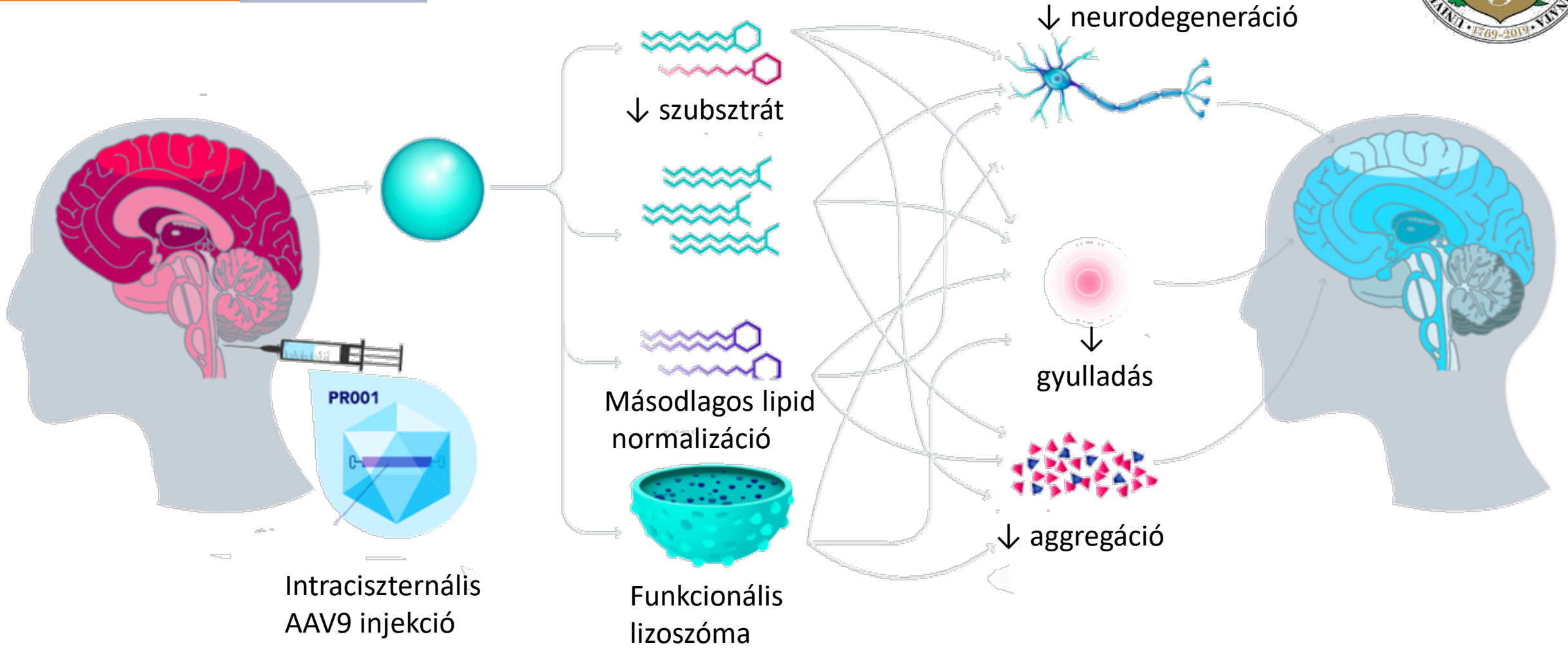


Gaucher-betegség: terápia

Gaucher kór II. típus

GÉNTERÁPIA

In vivo



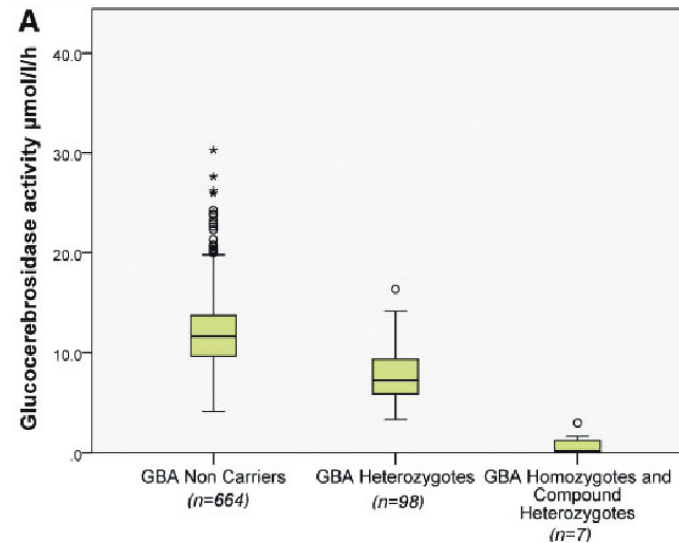


Gaucher-kór: diagnosztika és utánkövetés

LABORVIZSGÁLAT

1. ↓ thrombocyta
2. ↓ koleszterol
3. ↓ LDL
4. ↑ ferritin (I. típus 80%)
5. ↔ transzferin szaturáció
6. ↑ gyulladáisos markerek

GBA ENZIMAKTIVITÁS



GBA MUTÁCIÓS STÁTUSZ



UTÁNKÖVETÉS

LysoGB1: terápiás hatékonyság

Neurológiai vizsgálat: szemmozgás, perifériás hallásvizsgálat

Koponya MR, EEG

III. Típus: mellkas Rx, szív CT; tüdő funkcióvizsgálat

I., III. Típus: MR –csontelváltozások azonosítására

Splenectomiát el kell kerülni ameddig lehet



Gaucher-kór mint rizikótényező

16 szoros rizikó onkohematológiai megbetegedésre

1. HEPATOCELLULÁRIS CARCINOMA

2. BŐR TUMOR

3. PAJZSMIRIGY TUMOR

10% GBA patogén mutációt hordozó egyéneknek **korai Parkinson tüneteit** mutatják



Gaucher-kór: összefoglaló

GAUCHER KÓR GYORSTESZT

GAUCHER TÜNETEK



ELMARADT
NÖVEKEDÉS



FÁRADÉKONY-
SÁG



SPLENO-
MEGALIA



THROMBO-
CITOPÉNIA



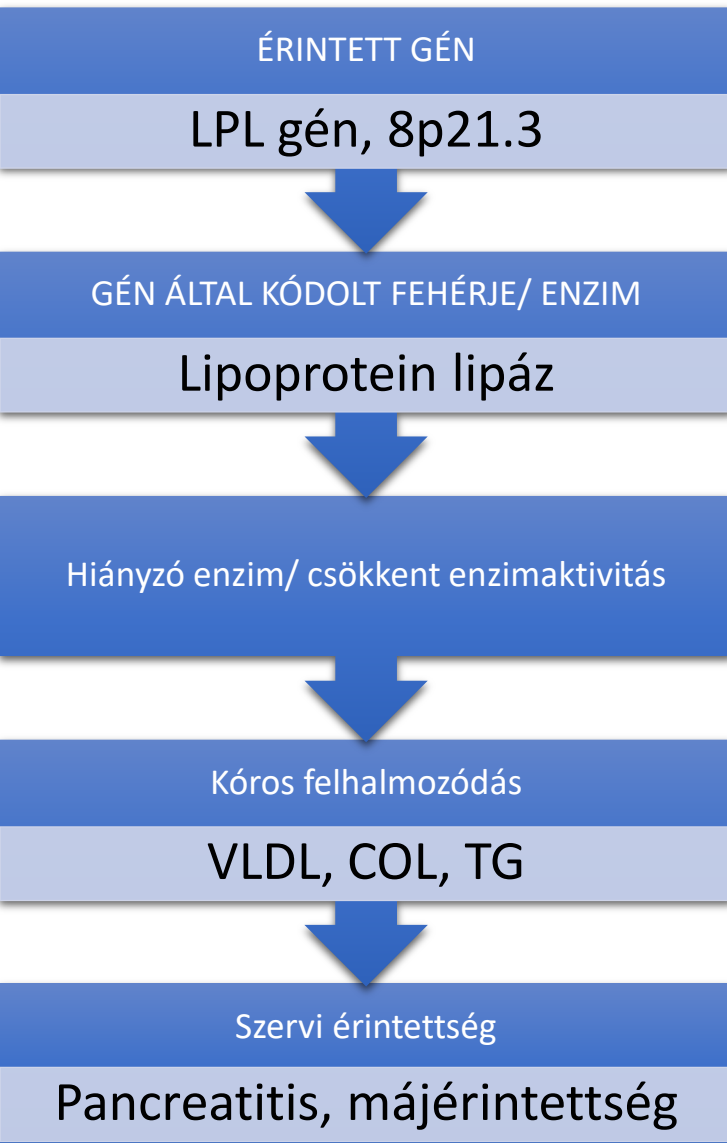
CSONT-
FÁJDALOM



Gaucher páciens
I. és II. fokú rokonai



Lipoprotein lipáz hiány: áttekintés



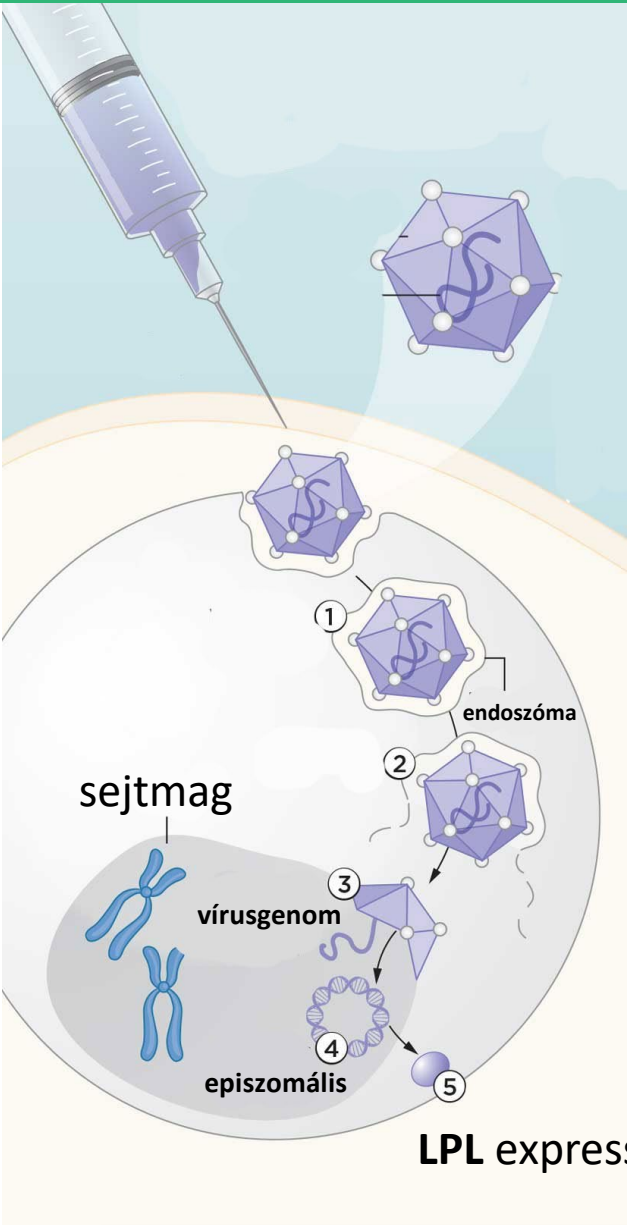
Xanthoma
 Hasi fájdalom
 Hepatosplenomegalia
 Retinális lipémia



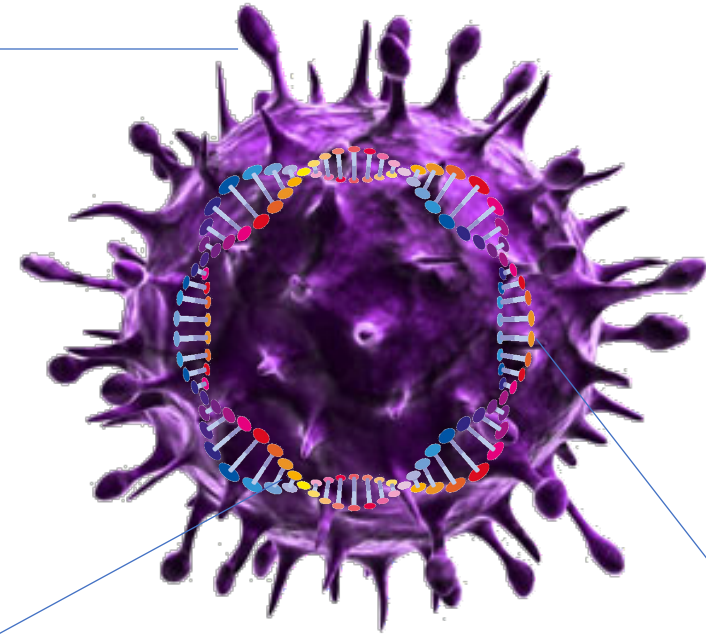


Lipoprotein lipáz hiány: terápia

GLYBERA: AAV1-alapú LPL génterápia



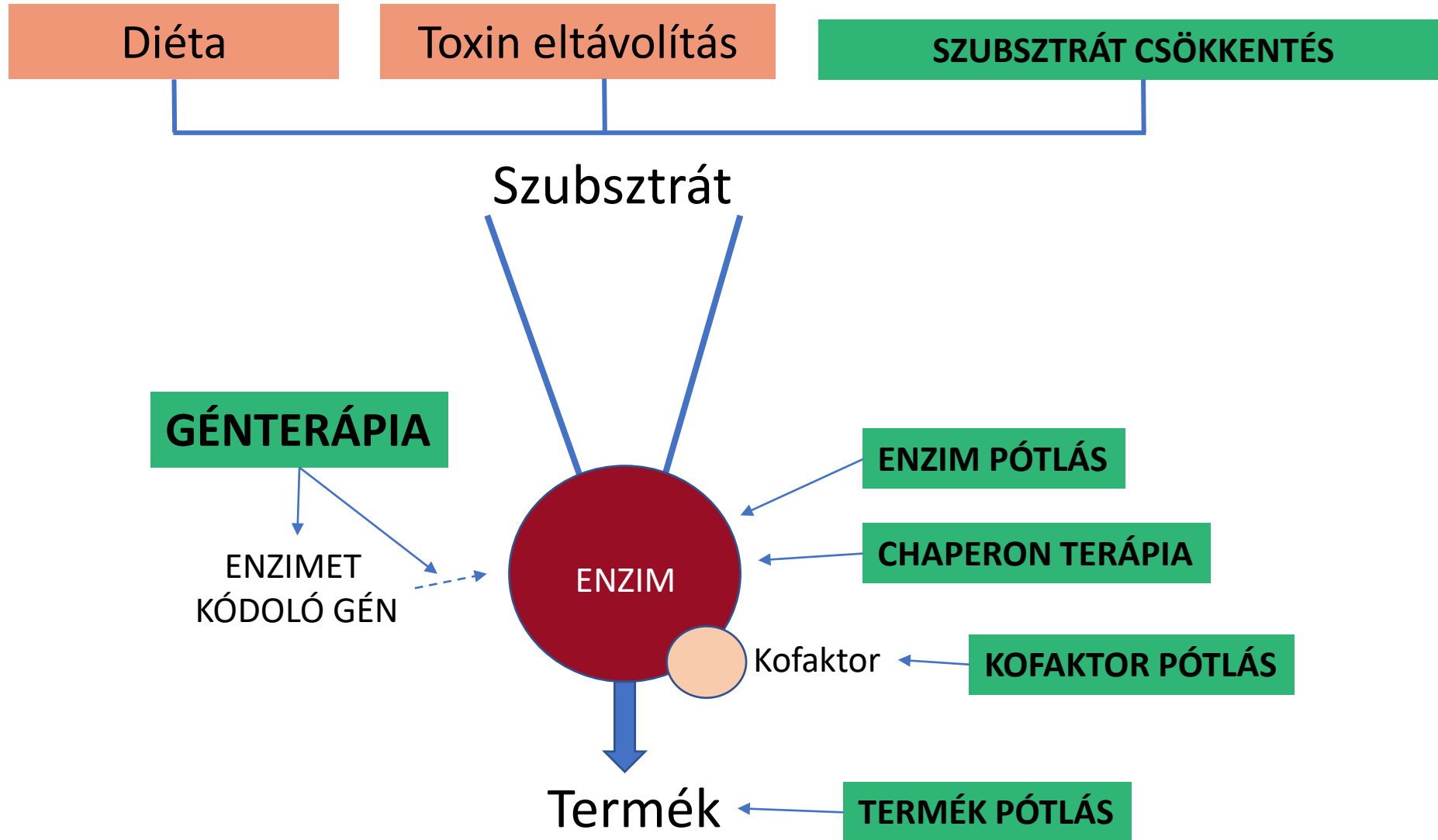
AAV1 kapszid



ITR - fordított terminális ismétlődés **CMV**- promoter **WPRE** – posztranszkripcionális rész



Anyagcserebetegségek terápiája



Akut anyagcsere krízis



- „**Anyagcsere krízis**” alatt azt a kritikus állapotot értjük, amikor az anyagcsere termékek hiánya vagy többlete miatt a beteg **életveszélyes állapot**ba kerül (klinikailag elsősorban akut enkephalopathia, májelégtelenség, kardiomyopathia képe)
- *sürgősségi állapot*, ellátása halaszthatatlan!
- A diagnózis ismerete ehhez nem szükséges, az empirikus életmentő terápia egységes
- Ismeretlen eredetű akut tudatzavar, májelégtelenség vagy bármilyen súlyos metabolikus eltérés (metabolikus/laktát acidosis, hiperammonaemia, hypoglykaemia) és valamilyen szervi diszfunkció társulása esetén a szükséges minták levétele után az ellátást azonnal meg kell kezdeni!

Sürgősségi kezelés anyagcsere krízisben

<p>ABCD - Általános szupportív kezelés keringés-légzés támogatás, görcsgátlás, infekció kezelése</p>
<p>IV kanül behelyezése vérgáz, cukor, ammónia, laktát, keton mintavétel az anyagcsere vizsgálatokhoz (vér, vizelet, sz.e. liquor)</p>
<p>Természetes fehérje és zsírbevitel leállítása exogén toxikus szubsztrát megvonása</p>
<p>Cukorbólus adása a vércukor szinttől függetlenül</p>
<p>Folyadékbólus adása hidrálás</p>
<p>Katabolikus állapot megfordítása magas kalóriabevittel, 10%-20%-os glükóz infúzió (centrális vénás kanül igény)</p>
<p>Toxikus metabolitok eltávolítása (gyógyszeres)</p>
<p>Extrakorporalis detoxificatio terápiára nem reagáló, súlyos állapot esetén</p>



Fenntartó kezelés alapjai

- **Akut anyagcsere krízisek megelőzése**
 - Hosszantartó **éhezés kerülése**
 - Katabolikus állapot kapcsán (láz, infekció, gastroenteritis) megfelelő mennyiségű **szénhidrát biztosítása**
 - Élethossziglan tartandó **speciális diétás kezelés**
 - Speciális **gyógyszeres kezelés**
- **Megfelelő növekedés, fejlődés feltételeinek biztosítása**
 - Speciális **tápszerek** (esszenciális tápanyagok) fogyasztása pl. fehérjepótlás, MCT-tartalmú
- **Folyamatos monitorizálás** (gondozás)
- **Védőoltások**



Kérdések?

kovacs.arpad@med.semmelweis-univ.hu



Köszönöm szépen a figyelmet!