



Újszülöttkori anyagcsere-betegségek szűrése: újabb eredmények

Szőnyi László
2014



Miről lesz szó?

- Öröklődő anyagcsere-betegségekről általában.
- Az öröklődő anyagcsere-betegségek diagnosztikája.
- A szűrés.
- A szűrés jövője



Öröklődő anyagcsere- betegségekről általában

- Az öröklődő anyagcsere-betegségek mind ritkák, 1:2000-nél ritkább.
- Az öröklődő anyagcsere-betegségek száma 600 – 1000 közötti.
- Az öröklődő anyagcsere-betegségek megtanulhatatlanok.

NELSON
TEXTBOOK OF
PEDIATRICS

18th
EDITION

KLIEGMAN
BEHRMAN
JENSON
STANTON

SAUNDERS

GY
495

SZENT
BIBLIA

Scriver
Beaudet
Valle
Sly
Childs
Kinzler
Vogelstein

VOLUME III
Chapters 134-204
Pages 3369-5238

The Metabolic &
Molecular Bases of
Inherited Disease

eighth edition

Mc
Graw
Hill

Scriver
Beaudet
Valle
Sly

Childs
Kinzler
Vogelstein

VOLUME IV
Chapters 205-255
Pages 5239-6338

The Metabolic &
Molecular Bases of
Inherited Disease

eighth edition

Mc
Graw
Hill

C
48/4

Scriver
Beaudet
Valle
Sly

Childs
Kinzler
Vogelstein

VOLUME I
Chapters 1-76
Pages 1-1664

The Metabolic &
Molecular Bases of
Inherited Disease

eighth edition

Mc
Graw
Hill

C
48/1

Scriver
Beaudet
Valle
Sly

Childs
Kinzler
Vogelstein

VOLUME II
Chapters 77-133
Pages 1665-3368

The Metabolic &
Molecular Bases of
Inherited Disease

eighth edition

Mc
Graw
Hill

C
48/2

09.05.2013 16:18



Az emberi szervezet

- Az ember 6×10^{14} sejtből áll. (100.000x több, mint ahány ember él a földön).
 - Egy másodperc alatt 10^9 sejt hal meg (és ugyanennyi keletkezik!!).
 - Az emberi szervezet 200 különböző sejt típusból áll.
- Egy sejtben 4×10^{11} molekula van.
 - A human genom 30.000 génből áll = 30.000 fehérje. 20 aminosavból épül fel. Egy fehérje átlag 300 aminosavból áll. A lehetséges fehérjék száma 20^{300}
 - Egy ember kromoszóma DNS láncának hossza 4,6 fénynap. (Nap – Föld távolság 8,3 fényperc)



Nagyságrendek

•	10^1	HUF	10
•	10^2	HUF	100
•	10^3	HUF	1000 (ezer)
•			
•	10^4	HUF	10.000
•	10^5	HUF	100.000
•	10^6	HUF	1.000.000 (millió)
•			
•	10^7	HUF	10.000.000
•	10^8	HUF	100.000.000
•	10^9	HUF	1.000.000.000 (milliárd)
•			
•	10^{10}	HUF	10.000.000.000
•	10^{11}	HUF	100.000.000.000
•	10^{12}	HUF	1.000.000.000.000
•			
•	10^{13}	HUF	10.000.000.000.000
•	10^{14}	HUF	100.000.000.000.000



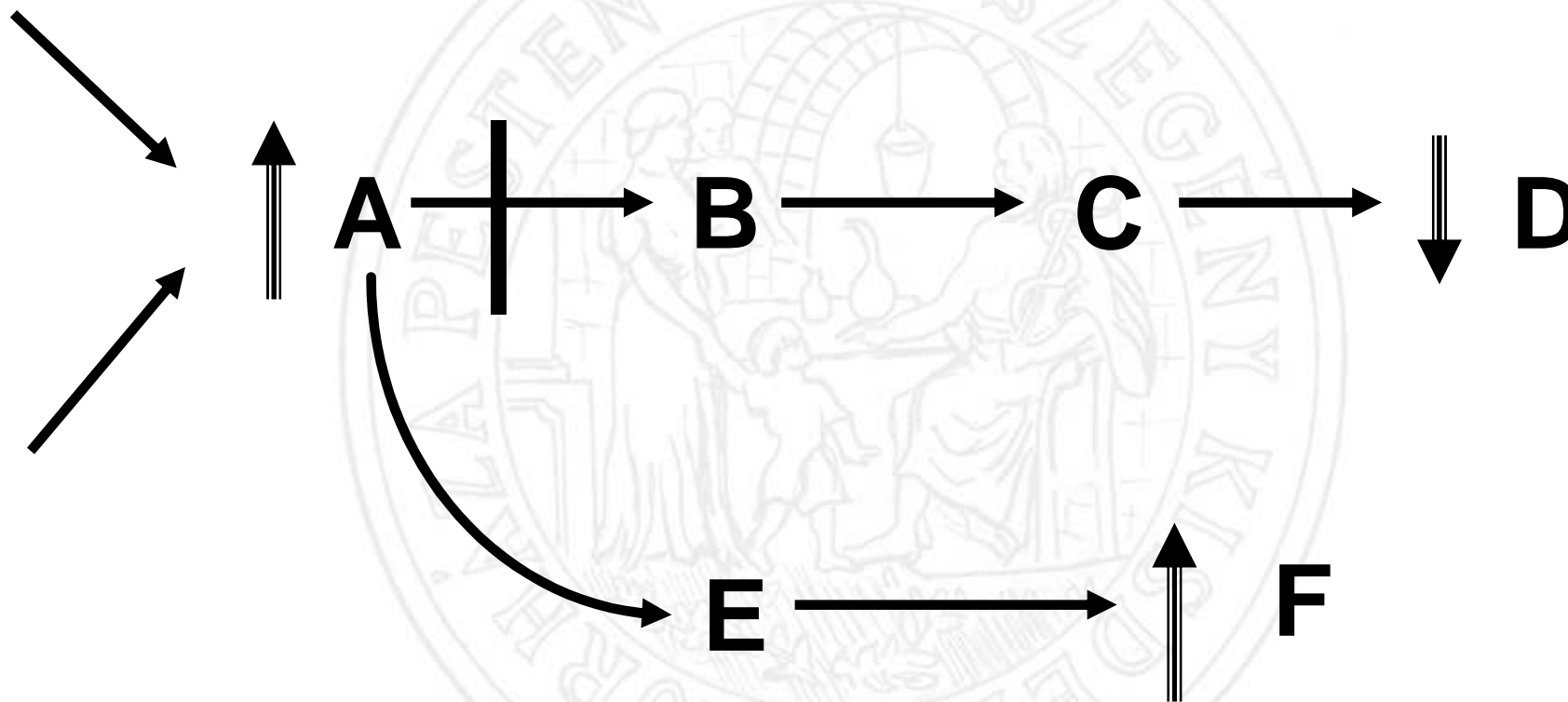
Néhány tévhit

- Az öröklődő anyagcsere-betegségek ritkák és ezért a gyakorló orvos ritkán találkozik velük.
- Az öröklődő anyagcsere-betegségek első tünete újszülött/csecsemőkorban jelentkezik, ezért elegendő a gyermekorvosnak ismerni ezeket a kórképeket.
- Az öröklődő anyagcsere-betegségekkel nem érdemes foglalkozni, mert megtanulhatatlanok,
- nincs megfelelő kezelés.



Akut, intoxikáció típusú betegségek patofiziológiája

Az anyagcsere blokktól proximálisan lévő
metabolitok felszaporodnak.





Akut, intoxikáció típusú betegségek

Klinikai jellemzők

- Érett, egészségesnek látszó újszülöttek.
- Az első órák, esetleg napok tünetmentesek.
- Hirtelen, mérgezésre utaló **súlyos tünetek**: hányás, táplálási nehezítettség, viselkedés megváltozása, stupor, kóma.
- **Gyakori laboratóriumi eltérés**: acidosis, alkalosis, fokozott anion gap etosis, hyperammonaemia, hypoglikemia.
- **Diagnózis**: plazma és vizelet aminosav, vizelet szervessav vizsgálat.
- **Kezelés**: megfelelő energiabevitel, elimináló diéta, toxikus anyagok kivonása (hemodialízis, forszírozott diurézis)
- **Prognózis**: minél agresszívabb kezelés, annál jobb a prognózis.



Akut, intoxikáció típus

Betegségcsoportok

- **aminosav-anyagcsere zavarai** (PKU, jávorfaszörp betegség, tyrosinaemia I. típus)
- **organikus aciduriák**
- **karbamid-ciklus zavarai**
- **cukor intoleranciák** (galactosaemia, fructose intolerancia)



Lyukas fedél

- Hé kocsis, beázik a fedél. Mindig így van?
- Nem nagyságos uram, csak ha esik.



Összefoglaló kérdés 1. (egy állítás nem igaz☺)

- a) Az öröklődő anyagcsere-betegségek ritkák, mégis viszonylag gyakran találkozhatunk velük.
- b) Egyre több anyagcsere-betegség kezelhető.
- c) Az öröklődő anyagcsere-betegségek száma 600 – 800 körüli.
- d) *Az öröklődő anyagcsere-betegségek első tünete csak csecsemő és gyermekkorban jelenik meg.*



Energiafelhasználás zavarainak patofiziológiája

Az energiatermelés vagy felhasználás
zavara.



2014. 01. 16.



Energiafelhasználás zavarai

Klinikai jellemzők

- A betegség i.u. kezdődhet, dysmaturus, koraszülött újszülöttek.
- Születéskor már vannak tünetek.
- **Súlyos tünetek:** izom hypotonia, keringés összeomlás, bölcsőhalál. Máj, myocardium, agy, harántcsíktizom betegre jellemző tünetek.
- **Gyakori laboratóriumi eltérés:** hypoglikemia, hyperlaktatemia, laktát acidosis, hyperammonaemia.
- **Diagnózis:** koponya MRI, izom-, májbiopszia, szérum /liquor laktát/pyruvat.
- **Kezelés:** szubsztrát pótlás, nincs hatékony kezelés.
- **Prognózis:** betegség függő.



Energiafelhasználás zavarai

Betegségcsoportok

- glikogenosisok
- congenitalis lactacidosisok
- zsírsavoxidáció zavarai
- mitochondriális encephalopathiak



Komplex molekulák szintézisének és metabolizmusának zavarai

Klinikai tünetek

- Betegség i.u kezdődik.
 - Dysmorfia látszik újszülöttkorban: arc, csontosodás, központi idegrendszer.
- Nem okoz újszülöttkorban krízis helyzetet.
- Progresszív, környezeti hatásoktól független tünetek.



Az öröklődő anyagcsere-betegségek diagnosztikája

- Molekuláris genetika
- Fehérje/enzim aktivitás
- Fenotípus
- Metabolit



A kórképek felismerése **molekuláris genetikai** vizsgálattal

- Genotípus – fenotípus összefüggése kórképenként különböző.
- Viszonylag drága és időigényes.
- Nincs biztos prognosztikus értéke.
- Sok félreértésre ad okot.



Pompe kór diagnosztikája

genetika vizsgálat?

- Családon belüli változékonyságát vizsgálták késői kezdetű Pompe kórban.
- 12 vizsgált testvér közül 5 tünetmentes volt. Átlag életkor: 32,8 év (17-35 év)
- Az első tünet megjelenésének ideje közötti különbség egy családon belül 10 év volt.
- Tünetmentes családtagok szűrése nem volt javasolt addig, amíg nem volt megfelelő kezelés.

[Ausems MG](#), [ten Berg K](#), [Beemer FA](#), [Wokke JH](#). Phenotypic expression of late-onset glycogen storage disease type II: identification of asymptomatic adults through family studies and review of reported families.

[Neuromuscul Disord](#). 2000 Oct;10(7):467-71.



A kórképek felismerése **enzimaktivitás** alapján

- Óriási segítség a szervezet normális működésének megismerésében.
- A kóros enzimműködés bizonyos szövetekben mutatható ki (máj, fibroblaszt, leukocita, stb).
- Korszerű módszerekkel megbízható vizsgálat.



Pompe kór diagnosztikája

szövetten vagy enzimaktivitás?

- Fenotípus: heterogén, más a korai és késői kezdet tünettana.
- Szövetten gyakran nem informatív.
- Szérum creatine kinase gyakran normális.
- Proximal and axial izomgyengeség.
- Enzim aktivitás a legmegbízhatóbb vizsgálat.

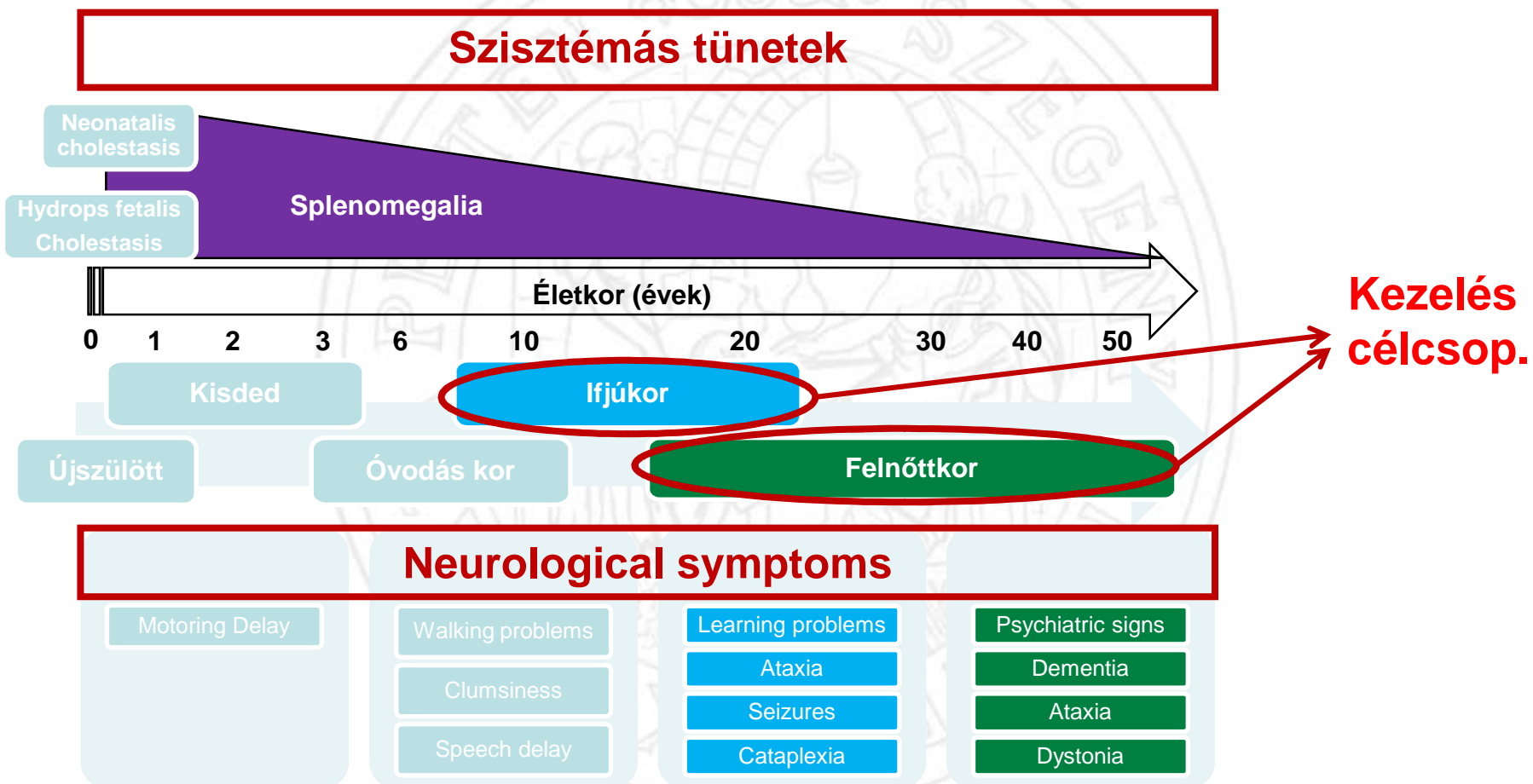
[Vissing J](#), [Lukacs Z](#), [Straub V](#): Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. [JAMA Neurol](#). 2013 Jul;70(7):923-7.



A kórképek felismerése **fenotípus** alapján

- Régi, leíró módszer.
- Sok szerzői név.
- Jelentősége nő.
- A fenotípust befolyásolja
 - Maradék enzimaktivitás.
 - Melyik életkorban jelenik meg.
 - Számos ismeretlen tényező.

Niemann-Pick C





A kórképek felismerése **metabolit** vizsgálat alapján

- Tömegszűrés alapja. A minta levétele egyszerű, szállítható.
- Hatalmas adattömeg.
- A pillanatnyi anyagcsere helyzet (jelentősen) befolyásolja.
- Enyhe formát is kiszűrhet.
 - Mucoviscidosis.
- Ál negatív eredmény.
 - Intermittáló MSUD.
 - LCHAD beteg.
- Ál pozitív eredmény.
 - Nagy riadalmat okoz a családban.



Összefoglaló kérdés 2. (egy állítás nem igaz☺)

Az öröklődő anyagcsere-betegségek nagy része pathomechanizmus szerint a következő csoportokba oszthatók:

- a) Intoxikáció típus.
- b) Energia hiány.
- c) Komplex molekulák metabolizmusának zavarai.
- d) *Detoxikáló típus.*



A szűrés





A szűrés Magyarországon

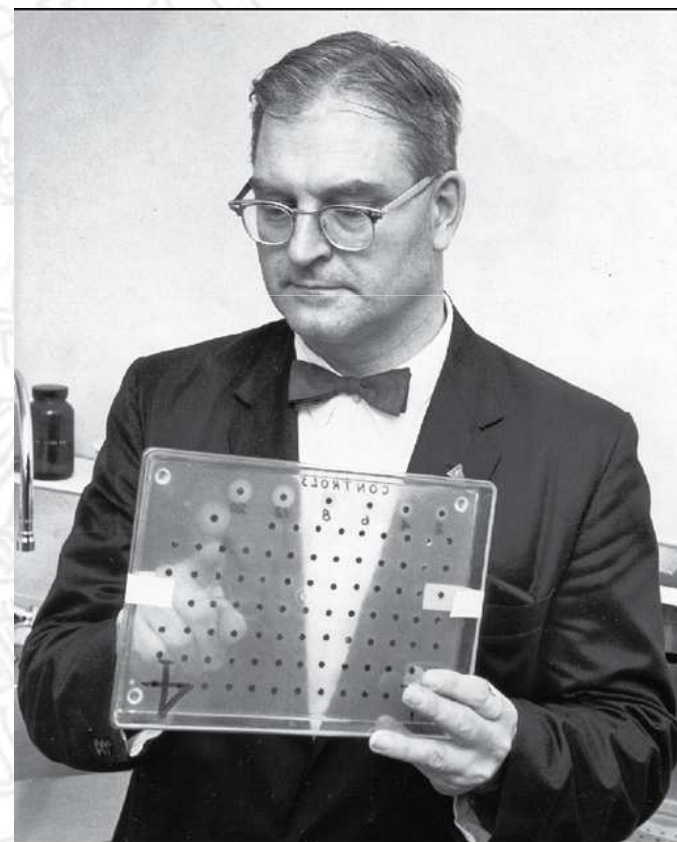
- Két központban történik a szűrés: Szeged és Budapest. .
- 26 kórképet szűrünk.
- Az élet 48 és 72 órája között.

Bridget M. Kuehn: After 50 Years, Newborn Screening Continues to Yield Public Health Gains

JAMA. 2013;309(12):1215-1217.

„Dried blood spots” DBS

- Robert **Guthrie**, MD, PhD (1916-1995) rákkutatóként kezdte.
- Unokahúga PKU-s lett. Döntő hatással volt rá.
- Az 1960-as évek elején hatékony tesztet dolgozott ki a PKU felismerésére.
Guthrie R. *JAMA*. 1961;178[8]:863.
- Massachusetts államban vezették be először az újszülöttek szűrését. 963.





Ma Magyarországon újszülöttkorban szűrt betegség csoportok

- ▶ Organikus aciduriák 9 kórkép
- ▶ Aminosav anyagcsere betegségei 7 kórkép
- ▶ Zsírsav oxidáció zavarai 7 kórkép
- ▶ Egyéb kórképek 3 kórkép



Organikus aciduriák

9 betegség

- ▶ Multiplex acil-CoA dehydrogenáz hiány (MADD, v. GA II) 1: 1 000 000
- ▶ Béta-ketotioláz hiány 1: 100 000
- ▶ Glutársav acidémia, 1 típus (GA-I) 1: 50 000
- ▶ Isovaleriánsav acidémia (IVA) 1: 100 000
- ▶ Metilmalonsav acidémia (MMA) 1: 75 000
- ▶ Propionsav acidémia (PA) 1: 75 000
- ▶ 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liáz hiány (HMG) 1: 100 000
- ▶ 3-Metilkrotonil CoA karboxiláz hiány (MCC) 1: 75 000
- ▶ Multiplex karboxiláz hiány (MCD) 1: 100 000



Aminosav anyagcsere betegségei

7 betegség

- ▶ Fenilketonuria (PKU) 1: 8 000
- ▶ Homocisztinuria 1:150 000
- ▶ Jávorfaszörp betegség (MSUD) 1:200 000
- ▶ Tirozinémia I típus (TYR 1) 1:100 000
- ▶ Tirozinémia II típus (TYR 2) 1:250 000
- ▶ Citrullinémia I (argininszukcinát szintáz hiány, ASS) 1: 60 000
- ▶ Argininszukcinát aciduria (argininszukcinát liáz hiány, ASL) 1: 70 000



Zsírsavoxidáció zavarai

7 betegség

- ▶ Karnitin-palmytoil tanszferáz hiány I. (CPT-I) 1:1 000 000
- ▶ Karnitin-palmytoil tanszferáz hiány II. (CPT-II) 1:1 000 000
- ▶ Karnitin transzport zavara (CT) 1: 40 000

- ▶ Rövid-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (SCAD) 1: 75 000
- ▶ Közép-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (MCAD) 1: 15 000
- ▶ Hosszú-láncú hidroxil-acil-CoA dehidrogenáz hiány (LCHAD) 1: 75 000
- ▶ Nagyon hosszú-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (VLCAD) 1: 75 000



Endokrin és egyéb anyagcsere- betegségek

- ▶ Hipotireózis 1:3300
- ▶ Galaktozémia 1:35 000
- ▶ Biotinidáz hiány 1:40 000



Összefoglaló kérdés 3. (egy állítás nem igaz☺)

A magyarországi újszülöttkori öröklődő anyagcsere-betegségek szűrésére igaz:

- a) Két központban történik a szűrés.
- b) Jelenleg 26 betegségre szűrünk.
- c) A mintát 48 és 72 órás korban kell levenni.
- d) *A mintavétel köldökzsinór vérből történik.*



Összefoglaló kérdés 4. (egy állítás nem igaz☺)

A magyarországi újszülöttkori öröklődő anyagcsere-betegségek szűrés programjába Magyarországon a következő kórkép csoportok tartoznak:

- a) Organicus aciduriák.
- b) Zsísav oxidáció zavarai.
- c) Aminosav anyagcsere zavarai.
- d) *Lizoszomális raktározási betegségek.*



A szűrés jövője



- The Scientist 2012.
August 22.
- Opinion: The New Way to Screen
- Newborn screening is **moving away from strict cutoff values** to diagnose metabolic disorders, reducing the risks of false positives and negatives.

Piero Rinaldo





Tervek

- Új kórképek: mucoviscidosis, congenitalis adrenalis hyperplasia. LSD.
- Új módszer.
- A szűrésben használt analitikai módszer más területen történő bevezetése.



Záró gondolatok

- Megfelelő szemlélettel áttekinthető az öröklődő anyagcsere-betegsége rendszere.
- Az újszülöttkori szűrés segít megfelelően használni az öröklődő anyagcsere-betegségek diagnosztikus módszereit.
- A szűrés hozzájárul új laboratóriumi diagnosztikus módszerek klinikai gyakorlatba történő bevezetéséhez.
- Az újszülöttkori szűrés kifejezetten költség/hatékony megelőzési módszer.
- A szűrés elősegíti az öröklődő anyagcsere-betegségek kutatásának nemzetközi alapjait.
-



”

Ha hajót akarsz építeni, ne trombitáld össze az embereket fát gyűjteni, és ne oszd szét közöttük a feladatokat, hanem tanítsd meg Őket vágakozni a végtelen tenger után.”

Antoine de Saint -Exupéry