

Terápiás lehetőségek a veleszületett anyagcserebetegségekben

Dr. Hacsek Gábor

Numil Hungary Kft. SHS International Ltd.

A veleszületett anyagcsere-betegségek csoportosítása:

Intoxikációs típus : lényege valamilyen toxikus tünet, általában nem nyugalmi, hanem bármely banális okból bekövetkező **katabolikus** állapotban (éhezés, infectio, hányás) Pl. az ureaciklus zavarai (UCD), a zsírsavoxidáció zavarai, organikus aciduriák

Energiahiányos típus: lényege az oxidatív foszforiláció zavara, mely következtében a vizsgált beteg erősen **hypotrophiás és mozgásszegény**, hypotoniás. Pl. Légzési lánc betegség, piruvát dehidrogenáz/dekarboxiláz (PDH /PC) hiánya

Tárolási típus: lényege egy kóros biokémiai folyamat folytán felszaporodott valamilyen kóros anyagcseretermék felszaporodása egy vagy több szervben. Ennek megfelelően vezető tünet a **szervnagyobbodás és a dysmorphia**. Ide tartozik pl. a glikogénózis, vagy a mukopoliszacharidózisok

Az első diagnosztikus lépés az ezekben a fő csoportokba való besorolás lehet.

Mikor kell még anyagcsere-zavarra gondolni?

Reye- syndroma

Hirtelen csecsemőhalál (SIDS) testvérnél, hirtelen életet veszélyeztető esemény (ALTE) a vizsgált betegnél

Kifejezett acidosis, laktát-acidosis

Sepsis-szerű állapotok

Hogyan derülnek ki a betegségek?

Újszülöttkori **tömegszűréssel**

Hagyományos (PKU, Galaktozaemia, Hypothyre, Biotinidáz hiány) 4

Tandem MS alapú (PKU, MSUD, MMA, PA, IVA, MCADD, LCADD, MAD, AGS, Cit, GA I, Tyr.I.) 12

Klinikai tünetek, laboreltérések vetik fel a gyanút (**szelektív screening**)

Astrup, NH₃, Laktát, piruvát, aminosav analízis (HPLC), vizelet szerves sav analízis (GC-MS), szérum AS és acilcarnitin profil - Tandem MS)

Tandem tömegspektrometriával szűrhető betegségek

Fenilketonuria (PKU), jávorfaszörp betegség (MSUD), tyrozinémia. I. típus

Metilmalonaciduria (MMA), propionsav-acidémia (PA), izovaleriánsav-acidúria (IVA),

Közepes-, hosszú szénláncú és malonsav- zsírsavoxidáció zavarai (MCADD, LCADD, MAD)

Adrenogenitális syndroma (AGS)

Citrullinémia, az ureaciklus zavarai (UCD)

Glutársav-aciduria I. típus

Alkalmos újszülöttkori tömegszűrésre

Magyarországon még nem rutineljárás

Megfelelő számú készülék már rendelkezésre áll (Szeged, Pécs, Budapest)

A fehérjeszegény diéta alapelve:

Mindazon betegségekből, ahol valamely aminosav, vagy az aminosavak lebomlásából származó α -ketosavak ill. más anyagcsere-termékek a beteg számára toxikusak, szigorú fehérjeszegény diétát kell kezdeni.

A fehérjeszegény diéta mindig több elemből épül fel:

A magas fehérjetartalmú tápanyagok, táplálék-összetevők és élelmiszerek fogyasztásának **tilalma**

A **korlátozott** mennyiségben fogyasztható élelmiszerek adagjának meghatározása

Alacsony fehérjetartalmú ételek és élelmiszerek **beépítése** az étrendbe

Szintetikus aminosav-készítmények beállítása a szervezet **növekedésének, fejlődésének**, aktuális állapotának figyelembe vételével

Szüksége van-e betegnek a számára toxikus aminosavra?

Igen, mert az ő struktúrfehérjei és enzimei ugyanúgy a 20 aminosavból épülnek fel.

Kerülnünk kell az **excesszív** bevittet, de el kell kerülnünk a **hiányállapotot** is (pl. az esszenciális aminosavak esetében)

Hogyan is bomlanak le és szintetizálódnak egyes aminosavak? Mítől lesz toxikus egy aminosav?

Agykárosítás. Direkt hatás? Maga az aminosav? Bomlásterméke? Más aminosavak vérágyáton való átjutásának hiánya? Bizonyos aminosavak hiánya? **Májkárosítás:** Maga az aminosav, vagy bomlásterméke?

Érzékszervek: lerakódás, gyengítés (homocisztinuria - HCy)

különböző elméletek és ebből következő kezelési próbálkozások gyakran empirikusan hatékonyak.

A **fenilketonuria (PKU)**, mint a veleszületett anyagcserebetegségek modellbetegsége.

Miért a PKU? – Mert megismerése, szűrése és kezelése mindig elől haladt, sok beteg kezelésével évtizedes tapasztalatok állnak rendelkezésre, viszonylag egyszerű **single gene defect** (a fenilalanin-hidroxiláz – PAH hiánya), kezelésében **egy aminosav kiiktatása elégséges**, és tekintettel, hogy kezeletlen állapotban tisztán cerebrális károsodást okozna, így a kezelés határfoka mind biokémiaiilag (Phe szint), mind pszichológiaiilag (IQ) könnyen uniformizálható.

A PKU megismerésének, kezelésének mérföldkövei:

1932 Fölling – oligophrenia phenylpyruvic

1954 Bickel – **Phe - szegény diéta**

1963 Guthrie – újszülöttkori tömegszűrés

1971 BH4 szenzitív kórállapotok

1986 Ledley - szomatikus génterápia (kísérletes)

1993 Vajro – májtranszplantáció PKU-ban

Therapiás lehetőségek fenilketonuriában

Phe-szegény diéta + AS suplementáció – **Alapkezelés, gold standard**

Fenilalanin-ammónia-liáz (PAL) – alternatív enzim szubsztitúció

Phe-NH₃ liáz (PAL): a Phe-t nem toxikus transz-fahéjsavvá és ammóniává bontja a

bélben: **Phe** → **TCA + NH₃**, **Per** os fogyasztható kapszulák

Egyelőre állatkísérletek az **enu2** (PKU) egértörzsön: sikeres pharmacologiai és pszichologiai eredmények. Normál diétát tenne lehetővé

LNAA koncepció: nagy neutrális aminosavak (LNAA) bevitele. Az elmélet alapja az a hipotézis, hogy a PKU okozta agykárosodás lényege nem a Phe felszaporodása, hanem az, hogy a magas Phe-szint lefoglalja a nagy neutrális aminosavak vérágygát-transzportrendszerét, így az agy ezekből hiányt szenved. A bevétel javítva a szubsztrátkínálatot, a cerebrális bioavailability-t is kedvezően befolyásolja.

Excesszív Phe → a Tyr (→Dop) nem képződik, a Try pedig nem jut át a vér- agyágon (szerotonin hiány)

Bár a Phe szint magasabb LNAA kezelés mellett, a neuropsychologiai és IQ tesztek azonosak

Tyr, Try, (Arg, Leu, His, Met, Ile, Val, Thr)

Csak 18 éves kor felett validált terapia, napi **max. 30 tabl.**

Jövő: **agyi NMR** alkalmas a tényleges koponyán belüli NTM viszonyok mérésére

Atypusos PKU – Tetrahydrobiopterin (BH₄)

Nem a PAH enzim, hanem annak **tetrahydrobiopterin** kofaktora hiányzik (4 enzim által katalizált folyamat hibája). **BH₄** terhelés minden PKU-s újszülöttnél →

Ha Phe nem csökken → klasszikus PKU, diéta

Ha BH₄ hatására 4-8. h csökken a Phe szint → atípusos PKU

Ha csak a 24. órában csökken: BH₄ responsiv HPA (újonnan felismert kórkép)

BH₄ önmagában nem elég, neurotranszmitterek pótlása szükséges

BH₄ reszponzív hiperfenilalaninaemia – újabban felismert átmeneti kórállapot

Alternatív terapiák PKU-ban:

Szomatikus génterapia: állatkísérletes fázisban: (Harding, Oregon 2002) **rAAV** (rekombináns adeno-asszociált vírus) vektorral PAH enzim **iv.** enu2 egereknek: 9-10 hétig alacsonyabb (-50%) Phe, 10 hét után visszatért az eredeti szintre
Orthotopikus májtranszplantáció (OLT) ???

(Vajro et al 1993, N Eng J Med: Correction of phenylketonuria after liver transplantation in a child with cirrhosis.) Csak szekunder, szerzett májkárosodás okozta HPA esetén

Adjuváns máj szegment transzplantáció? –állatkísérletes fázisban

A fehérjeszegény diéta gyakorlata: Phe-szegény diéta + **korspecifikus aminosav supplementáció**

Újszülöttkorban: Milupa PKU1mixAnalog LCP, Analog p-am: teljes tápérték ?!

Második félévben: P-AM 1, Milupa PKU-1 (anyatejnek megfelelő aminosav összetétel)

2-8 év: P-AM 2, Milupa PKU-2, Maxamaid XP, Anamix (zsír, LCP is!)

8-12 év felett: P-AM 3, Milupa PKU-3, Maxamum XP, Phlexy-10 (szelet, kapszula, italpor)

Terhesség: P-AM maternal. Maternalis PKU szindróma megelőzése: prekoncepcionális gondozás & diéta a microcephalia és a vitium kivédésére. Megfelelő diéta terhesgondozás és szülésvezetés mellett a PKU-s terhesek egészséges újszülötteket hozhatnak világra! A maternalis PKU nem enzimopathia, hanem embryo- ill. foethopathia!

A fehérjeszegény diéta kiegészítése: Alacsony fehérjetartalmú élelmiszerek: normál élelmiszerek módosított változatai

Fe-mini

Loprofin

Duobar

Tejhelyettesítő italok és ételek

Sno-pro drink

Milupa lp-termékcsalád:

jóízű, szénhidrát és zsír-alapú energiában gazdag termékek, 100% -os OEP támogatással

A cél: az élethosszigliani diéta („Diet for life”) **Miért?**

Jobb psychés teljesítmény, munkateljesítmény, koncentráció, autóvezetés stb.

Nehézségek: a diéta összeállításában, munkahelyi adaptálhatóságában Nincs tünete a diétahibának

A diéta, mint életforma elfogadhatósága

Jövő: **egyéni, otthoni Phe-szint mérés**

Példák therapiás variációkra a ritka anyagcserebetegségek köréből

Ritka anyagcserebetegségek (**rare metabolics**): önmagukban ritka (<1: 50.000) de a teljes betegcsoportot tekintve nagyszámú (1:5.000), legnagyobbbrészt AR öröklődő betegségek

A klasszikus, AR homocystinuria

Cisztationin- β -szintetáz (CBS) : B₆-dependens enzim

Hiányában a mérsékelten toxikus homocystein (HCy) felszaporodik (szemlencse luxatio, mentális retardatio, osteoporosis, érszövődmény gyermekkorban)

Metionin-mentes diéta: Met-mentes AS keverék: XMet Analog, Maxamaid, M-AM 2,3

Betain: alternatív anyagcsere út, visszaalakítja a **HCy-t Met-ná** (Betain HCl)

A diéta megkezdése és folytatása egyedileg mérlegelendő, de a betain therapia csak diéta mellett folytatható!

Enyhe homocysteinaemia (Mild HCy)

Oka a metiléntetrahidrofolsav-reduktáz (MTHFR) enzim C677T polymorfizmusa (hőlabilis változata),

mely **gyakori, erős és független rizikófaktora a *kardiovascularis* betegségeknek**

előfordulása **5 %** a közép-európai népességben

Nőkben 4x, férfiakban 2x-re növeli a *kardiovascularis* betegség kockázatát, veseelégtelenség + HCy: 7x rizikó

HCy növeli a *tumoros* mortalitást is!

Megelőzés: *folsav* napi 400 μ g, B₆, B₁₂, Vit.C

Tirozinaemia típusai

I.típus: Fumaril-acetoacetát (FAA) hidroláz hiány: FA és SA szaporodik fel (hepatotoxicitás, hepatocellularis cc. Precancerosus állapot)

II. típus: TyrNH₃transzferáz hiány: Tyr szaporodik fel

III. 4-OH-fenilpiruvát- dioxygenáz hiány (pHPPD): 4-OH fenilacetát és 4-OH fenillaktát szaporodik fel

A tirozinaemia I. típus kezelése

Fehérjeszegény diéta: max. 30 mg/tskg Phe Phe + Tyr mentes v. Phe,Tyr, Met mentes XPTM aminosav keverék (csecsemőkoron túl Met-megszorításra ritkán van szükség)

NTBC (2-2 Nitro-4 Trifluorometil-Benzoil-1-3- Ciklohexándion): a genetikusan ép 4-OH-fenilpiruvát- dioxygenáz enzimet blokkolja (I. \rightarrow III.)

Urea ciklus zavarok (UCD)

Az urea **eredete és sorsa** a szervezetben: eredete a fehérjék polipeptidláncának hidrolitikus lebomlása során keletkezett ammónia, amely N-acetil-glutamáttal karbamoyl-foszfáttá asszociálódva, majd ornitinnel egyesülve citrullinként lép be az urea-ciklusba, és annak épsége esetén a folyamat végterméke egy molekula urea (karbamid) ami a vizelettel ürül. A folyamat defektusa esetén felszaporodott ammónia (NH₃) erősen, sőt irreverzibilisen toxikus, nehezen dializálható anyag)

Az UCD kezelése

Szigorú fehérjeszegény diéta, NH₃ monitorizálással

Esszenciális aminosav kiegészítés (E-AM 1,2, UCD2)

Benzoát: Gly + Ben → Hip

Na-fenil butirát: P-Ac + Gln → P-Ac-Gln

A gyógyszeres terapiák partialisan tehermentesítik az urea-ciklust

Összefoglalás – terapiás lehetőségek veleszületett anyagcsere-betegségekből:

Elsődleges a dietoterápia: fehérjeszegény diéta + AS szupplementáció

Korszerűbb, felhasználóbarát termékek (javuló compliance, diet for life)

Alternatív (afiziológiás) enzimtherápia

Vér-agyát kiegyensúlyozása

Kofaktorok, pre-neurotranszmitterek pótlása

Gyógyszeres, ill. alternatív terapiás lehetőségek

A toxikus anyagcsere termék visszaalakítása (pl. betain HCl klasszikus Hcy-ban)

Vitaminterápia a populációgenetikailag lényeges enyhe Hcy-ban

A distalis enzimblock kiváltása proximálissal (NTBC) – a toxikus termék mennyiségének csökkentése I. típusú tirozinémiában

A káros anyagcserekör részleges tehermentesítése UCD-ben

Szomatikus géntherápia

Szervátültetés (a károsodott v. causalis szervé)

Prenatalis diagnosztika, megelőzés (etika!)