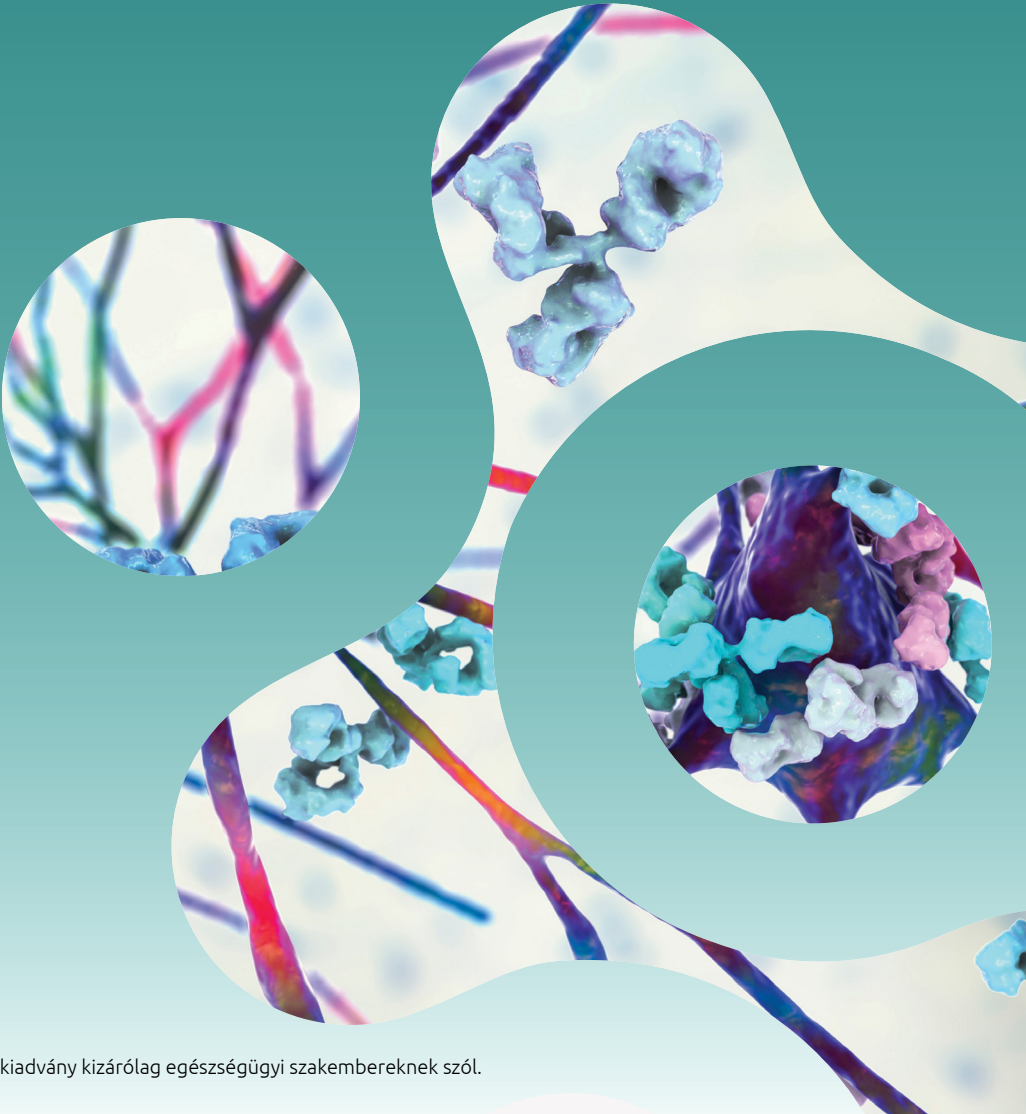




AIPM INNOVATÍV
GYÓGYSZERGÁRTÓK

AZ ÚJ GYÓGYSZER ÚJ ESÉLY

Összefoglaló egyes diagnosztizálható, terápiával már rendelkező **ritka betegségekről**



Tartalomjegyzék

AKROMEGÁLIA	6
ALFA-MANNOZIDÓZIS	8
AMIOTRÓFIÁS LATERÁLIS SZKLERÓZIS	10
ATÍPUSOS HEMOLITIKUS URÉMIA SZINDRÓMA	12
C3 GLOMERULOPÁTHA	14
DUCHENNE-FÉLE IZOMDISZTRÓFIA	16
FABRY-KÓR	18
FAMILIÁRIS KILOMIKRONÉMIA SZINDRÓMA	20
FRIEDREICH-ATAXIA	22
GAUCHER-KÓR	24
HEMOFÍLIA	26
HIDEG AGGLUTININ BETEGSÉG	28
HIPOFOSZFATÁZIA	30
HUNTER-KÓR	32
LEBER-FÉLE KONGENITÁLIS AMAURÓZIS	34
LEBER-FÉLE ÖRÖKLETES OPTIKUS NEUROPÁTHA (LHON)	36
LIZOSZOMÁLIS SAVAS LIPÁZ HIÁNY	38
MPS-I (MUCOPOLISZACHARIDOSIS-I)	40
MYASTHENIA GRAVIS	42
NEUROFIBROMATÓZIS	44
NEUROMIELITISZ OPTIKA SPEKTRUM BETEGSÉG	46
NÖVEKEDÉSI HORMON ELÉGTELENSÉG	48
PAROXIZMÁLIS NOKTURNÁLIS HEMOGLOBINURIA	50
POMPE-KÓR	52
SPINALIS IZOMATRÓFIA, GERINCVELŐI IZOMSORVADÁS (SMA)	54
SZERZETT AUTOIMMUN TROMBOTIKUS TROMBOCITOPÉNIÁS PURPURA	56
SZERZETT HEMOFÍLIA	58
TRANSZTIRETIN AMILOIDÓZIS	60

A kiadványról...

A ritka betegséget 10 000 lakosra jutó kevesebb, mint 5 eset incidenciája határozza meg, azonban a 7000 ritka betegség többségénél előfordulásuk ennél jóval ritkább. A ritka előfordulás ellenére paradox módon mégis magasra tehető a ritka betegséggel élők száma, így **hazánkban hozzávetőlegesen 800 000 lakos érintett valamely orphan vagy ultra-orphan betegségben.** A ritka betegségek 80%-a genetikai alapú, túlnyomó többsége súlyosan fogyatékosná teszi, korlátozza az életet, csökkenti az életévek számát úgy a felnőttek, mint a gyermekek esetében.

Nem csak a betegség terhes azonban, hanem a betegeknek ma még gyakran egy elhúzódó, sokszor hosszú éveket felölelő betegutat szükséges bejárniuk a diagnózis felállításáig, ezáltal a rendelkezésre álló terápia megkezdéséig. **A ritka betegségek kezelésében óriási érték a gyors és pontos diagnózis.** A korai diagnózis felállítása nem csupán a terápia megfelelő időben történő megkezdésében, ezáltal az életminőség javításában segíthet, hanem a betegség ismeretében a családtervezést támogatva az örökletes betegségek kialakulásának kockázata előre felmérhető és szűrhető.

Éppen ezért a ritka betegségek felismerésében és a betegút optimalizálásában pótolhatatlan szerepet töltenek be az alapellátás és a szakellátás szakemberei is, hiszen az alapbetegség és a kezelés útvonalaának ismerete döntő fontosságú a ritka betegséggel élők ellátásának koordinálásában.

Tekintettel arra, hogy egyre több ritka betegség diagnosztikájában előrelépés történt az elmúlt évtizedekben és folyamatos fejlődés mutatkozik az egyes betegségek terápiái tekintetében – sőt ma már szerencsére a klinikai vizsgálatok területén is érezhető az előrelépés – az Innovatív Gyógyszergyártók Egyesülete (AIPM) orphan szakmai munkacsoportjának eltökélt célja, hogy lehetőségeihez mérten elősegítse a terápiákhoz történő gyors hozzáférhetőséget biztosító környezet létrejöttét, amely felöleli a korai diagnózis felállításától az életminőség javulásához és a várható élettartam növekedéséhez hozzásegítő terápia alkalmazásáig tartó utat.

Örömünkre szolgálna, ha a jelen összefoglaló segítséget jelentene a szakorvosok és az alapellátásban dolgozó egészségügyi szakemberek ritka betegségekkel kapcsolatos ismereteinek bővítésében, különös tekintettel a diagnosztizálható, terápiával már rendelkező betegségek területén. A kiadvány így az eddigi 18 különböző ritka betegség leírása mellett további 10 ritka kórral bővül, azonosítva a betegség fennállására gyanút adó tüneteket, valamint megjelölve a beteg továbbirányítását segítő, releváns vizsgálatokat végző központokat.

Az AIPM ezen kiadvánnyal kívánja támogatni a diagnózis mihamarabbi felállítását és a korai kezelés lehetséges megkezdését az alapellátás orphanéberségén keresztül, bízva a ritka betegséggel élők potenciálisan lerövidíthető betegútjában.

AKROMEGLIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: —



Betegség tünetei, jelei^{1,2}

A legjellemzőbb, látható jelek a **megnövekedett cipő- és gyűrűméret**, amelyet a láb és a kéz megnagyobbodása okoz. Idővel az arcterendezés is megváltozik: jellemző lehet az **ajkak megvastagodása**, a **kiemelkedő homlok**, a **fogak eltávolodása** egymástól, valamint a **fej méretének megnagyobbodása**.

A jól látható tünetek mellett további tünetei a betegségnek:

- zsibbadó, égető érzés a kezekben és/vagy a lábakban,
- karpális alagút szindróma okozta kezujjak fájdalma, zsibbadása és gyengesége,
- légzéskimaradás alvás közben (alvási apnoe), a légutak elzáródása áll fenn a lágy szövetek duzzanata miatt,
- kellemetlen testszaggal járó, fokozott izzadás,
- fáradtság és gyengeség érzése, fejfájás
- merevedési zavar,
- rendszertelen menstruációs ciklus és emlőváladékozás,
- csökkent libidó,
- ízületi fájdalmak a csontok és a porcok növekedése miatt,
- megvastagodott, zsíros bőr, továbbá
- a hang mélyülése.



Betegség leírása^{1,2}

A növekedési hormon (GH: growth hormone) túlzott mértékű termelődése során kialakuló akromegália ritka betegség. A becslések szerint minden egymillió emberből 125 érintett, Magyarországon ez kb. 1250 beteget jelent¹. A kialakulás lassú folyamata miatt a betegek jelentős hányada nem diagnosztizált, a látható jelek ellenére sokszor még a családtagok sem veszik észre az elváltozásokat.

Az akromegália egy olyan hormonális rendellenesség, amelyben az agyalapi mirigy túl sok növekedési hormont termel a testnövekedés lezárulása után. Ezt leggyakrabban az agyalapi mirigy jóindulatú daganata (adenoma) okozza. A daganat növekedése fejfájást, látászavart, illetve látótérkiesést okozhat. A növekedési hormon túltermelése a csontok és a porcok növekedéséhez vezet, fokozatos fizikai változásokat okozva a testben.

Az akromegália bármely nemnél és életkorban előfordulhat, de gyakran középkorúaknál kerül diagnosztizálásra. Sokszor a betegség tünetei látványosak mégis későn kerül felismerésre, átlag 10 év telik el a tünetek megjelenésétől a diagnózisig^{1,2}.

A kezelés első lépése általában a **tumor sebészeti eltávolítása**. Azonban nem minden daganat távolítható el teljes mértékben, és a kiújulás lehetősége is fennáll.

A **gyógyszeres terápia** célja a növekedési hormon szintjének csökkentése vagy hatásának blokkolása. A megfelelő kezeléssel a betegség gyakran kontrollálható, azonban a már kialakult ízületi deformitást nem lehet visszafordítani. Kezelés nélkül a tünetek súlyosbodnak és társbetegségek alakulnak ki, mint pl.: magas vérnyomás, cukorbetegség, szívbetegségek, vastagbél-daganat.

Az akromegáliával járó megjelenésváltozás miatt az érintettek hajlamosak lehetnek a depresszióra, kerülük a nyilvánosságot, ezért a lelki teher gondozása is szükséges.



Páciens továbbirányítása¹:

Endokrinológiai centrumokba



Az akromegália egy egész életen át tartó állapot, amely folyamatos megfigyelést igényel.

A korai felismerése és kezelése pedig rendkívül fontos a szövődmények elkerülése és az életminőség megtartása érdekében. A színes tünetegyüttes mögött fontos, hogy már az alapellátásban gondolkodjanak erre a ritka betegségre. A felismerésében segíthet a **multidiszciplináris szakmai megközelítés** és a betegeknek endokrinológiai centrumokba való irányítása a tünetek korai megjelenésétől, így nagyobb az esély megfékezni a betegséget és szövődmények kialakulását.

Forrás:

1. Góth M, et al. Acromegalia. Orvostovábbképző Szemle XXVI. évf. 4. szám. 2019. április, 65-71.

2. Lugo G, et al. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. International Journal of Endocrinology 2012;2012:540398

ALFA-MANNOZIDÓZIS

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: ***α -Mannosidosis***



Betegség tünetei, jelei

Egyes gyermekek anatómiai deformációkkal születnek, vagy az első életév során alakulnak ki náluk ezek az eltérések. Mások egészségeseknek tűnnek a születés időpontjában, de életkoruk előre haladtával állapotuk jelennek meg a tünetek.

A betegség főbb tünetei közé tartoznak:

- immunhiányos állapot jelei,
- visszatérő infekciók,
- csontrendszeri rendellenességek, (pl. durva arcvonások, genu valgum),
- izomgyengeség,
- gyermekkori nagyothallás,
- hepatosplenomegália,
- mentális állapot és beszéd funkciók fokozatos romlása.^{1,2}



Betegség leírása¹

Az alfa-mannozidózis egy ultra-ritka, progresszív, lizoszómális tárolási betegség, melyet az alfa-mannozidáz enzim hiánya okoz.

Legtöbb gyermeknél a klinikai tünetek már a korai életkorban kialakulnak, és az idő előrehaladtával progrediálnak. A korai felismerés és a megkezdett kezelés javíthatja a betegség kimenetelét, valamint a beteg életminőségét. A betegség gyakorisága hozzávetőleg 1 eset / 500 000 újszülött.^{1,2}



Páciens továbbirányítása:

Anyagcsere megbetegedésekkel foglalkozó centrumok, klinikai genetikai központok felé

Forrás:

1. Guffon N et al. Mol Genet Metab 2019;126(4):470-474.
2. Malm D and Nilssen O. Orphanet J Rare Dis 2008;3:21.

AMIOTRÓFIÁS LATERÁLIS SZKLERÓZIS

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **ALS**



Betegség tünetei, jelei

- Gerincvelői (alsó) motoneuronok károsodása miatt a vázizmok gyengesége, sorvadása lép fel, **akaratlan rángások** is jelentkezhetnek.
Elsősorban a kéz és lábfej izmok érintettek: a kezek gyengülnek, ügyetlenné válnak, a lábfej emelése nehezített, járáskor a beteg csapja a lábfejét.
- Az agykérgi (felső) motoneuronok és a piramis pálya károsodása **fokozott izomtónushoz** vezet
- Az agytörzsi mozgató magok idesejtjeinek károsodása okozza a bulbaris tüneteket: **nyelészavar, elmosott, nehezen érthető beszéd, nyelvmozgások nehezítettsége, nyelv sorvadása**¹



Betegség leírása

- Előfordulása: 5-6 beteg/100.000 lakos, új betegek száma 1-3 beteg/100.000 lakos/év.²
- Általában **50-60 éves korban** jelentkeznek a tünetek, kb minden 10. eset mutat pozitív családi anamnézist (FALS), 90% szörványos marad (SALS)^{3,4}
- Több mint 130 gén** kapcsolódik a betegséghez, a leggyakoribb a C9orf72 és SOD1 gének mutációja^{3,4}
- Progresszív betegség, a **túlélés 2-5 év**, a betegek halálozását általában **légzési elégtelenség** okozza

Forrás:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450>

2. <https://izominfo.rirosz.hu/amiotrofiás-laterálszklerózis-als/>

3. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. Nat Neurosci. 2014 Jan;17(1):17-23 doi: 10.1038/nn.3584. Epub 2013 Dec 26

4. Tripolszki K, Gampawar P, Schmidt H, Nagy ZF, Nagy D, Kiliényi P, Engelhardt JI and Széll M (2019) Comprehensive Genetic Analysis of a Hungarian Amyotrophic Lateral Sclerosis Cohort. Front. Genet. 10:732. doi: 10.3389/fgene.2019.00732



ALS

Páciens továbbirányítása

- Diagnózis: EMG, genetikai vizsgálat, egyéb gerincvelői betegség kizárása (képalkotó vizsgálatok, liquor vizsgálat), labor (kissé emelkedett kreatinin kináz (CK)²
- A beteget célszerű Neuromuscularis Centrumba, illetve örökletes formák esetén klinikai genetikai központba irányítani



ATÍPUSOS HEMOLITIKUS URÉMIÁS SZINDRÓMA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **aHUS**



Betegség tünetei, jelei

Az aHUS klinikai megnyilvánulásai közé tartoznak az intravasculáris hemolízis, trombocitopénia és a veseelégtelenség. A veseelégtelenség súlyos fokú és a betegek többsége hemodialízist igényel, (a gyermekek 59%-a, a felnőttek 81%-a).⁶ A vesekárosodás egyéb megnyilvánulásai aHUS-ban az emelkedett kreatininszint, hematuria, proteinuria, ödéma és a magas vérnyomás megjelenése. Az atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS) kialakulása bármely életkorban kezdődhet, magas progresszióval jár és nagyon gyakran vezet a végstádiumú veseelégtelenséghez.⁶ Az aHUS gyakran nem specifikus tünetekben, például rossz közérzetben és fáradtságban nyilvánul meg.³ A betegség szisztémásan fordul elő és a tünetek nem korlátozódnak csak a vesére, további szerveket is érintenek.^{1,3}

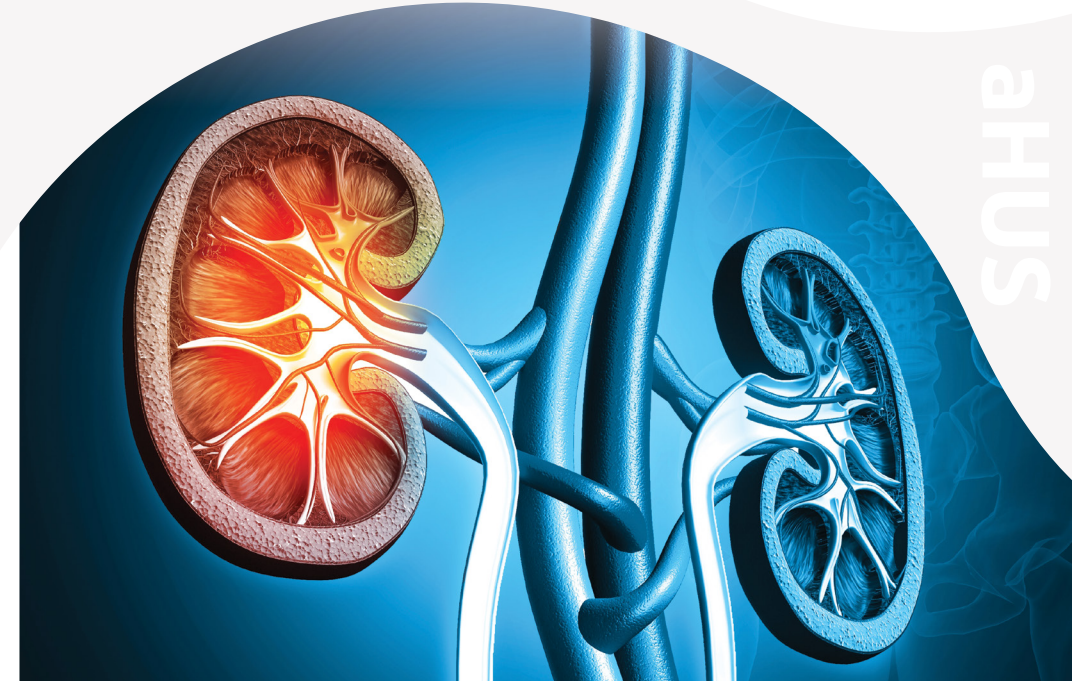
- **Központi idegrendszeri szövődmények:** 10-48%
- **Szív- és érrendszeri szövődmények:** 3-32%
- **Pulmonális szövődmények:** 5-46%
- **Gastrointesztinális tünetek:** 5-47%



Betegség leírása

Az atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS) egy ritka, súlyos, összetett betegség, amely életveszélyes komplement mediált trombotikus mikroangiopátiában (TMA-ban) nyilvánul meg. A betegséget a komplementrendszer krónikus kontrollálatlan aktivitása idézi elő, amely a rendszer szabályozásában résztvevő fehérjék mutációja révén jön létre.³ A TMA-t a hemolitikus anémia, trombocitopénia és az akut vesekárosodás hármasa jellemzi, amely gyorsan veseelégtelenséghez vezethet.¹ Egy 214 aHUS-ban szenvedő beteg bevonásával nemrégiben végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a betegek korának megoszlása a diagnózis idején: gyermekkor (41,6%) - felnőtt kor (58,4%).⁴ A komplement mediált aHUS-ra klinikailag a lappangó kezdet, kifejezett hipertónia, fluktuáló klinikai tünetek és laboratóriumi leletek jellemzőek. A betegség megjelenéséhez a legtöbb esetben közvetlen kiváltó tényezők vezetnek, pl. infekció vagy terhesség. Nem csak a gyermekkor betegsége, az esetek kb. 60%-a a fiatal felnőttkorban manifesztálódik, de 85 éves betegen is leírták. Gyermekkorban az esetek fele 2 éves kor előtt kezdődik.

Gyermekeknél a fiú/leány arány közel azonos, míg felnőtteknél enyhe női túlsúly figyelhető meg. A betegek több, mint felénél (gyermek: 58%, felnőtt: 73%) a trombocitaszám 50 G/l feletti, 15%-uknál pedig normális (>150 G/l). A gyerekek 59%-a, míg a felnőttek 81%-a szorul dializáló kezelésre a folyamat kezdetén. Bár a klinikai képet többnyire az akut veseelégtelenség uralja, extrarenalis (neurológiai, kardiális, egyéb) tünet 10-30%-uknál fordul elő. A felnőttek és a familiáris esetek prognózisa rosszabb. A relapszusok zöme 1 éven belül jelentkeznek. A kimenetelt a genetikai háttér jelentősen befolyásolja.⁵



Páciens továbbirányítása:

Atípusos HUS gyanúja esetén

→ a gyermek beteget haladéktalanul a HUS kezelésében jártas olyan gyermeknefrologiai központba kell áthelyezni, ahol gyermekdialízis és gyermek-intenzív osztályos ellátás is rendelkezésre áll.⁵

→ a felnőtt beteget haladéktalanul a TTP-HUS kezelésében jártas olyan kórházba kell áthelyezni, ahol dialízis, 24 órás aferezis szolgálat, intenzív osztályos, nefrológiai és hematológiai ellátás lehetősége egyaránt rendelkezésre áll.⁵



Forrás:

1. Hofer J, et al. Front Pediatr 2014;8;2:97.
2. Loirat C, and Frémeaux-Bacchi V, Orphanet Journal of Rare Diseases 2011; 6:60
3. Loirat C, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23(11),1957-1972.
4. Frémeaux-Bacchi V, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(4), 554-562.
5. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a thrombotikus trombocitopénias purpura (TTP) és a haemolitikus uraemiás szindróma (HUS) kezeléséről, Egészségügyi Közlöny 2022; LXXII. ÉVFOLYAM 18. szám,
6. Kharghan-Afshar V, Hematology 2016;21-225.

C3 GLOMERULOPÁTIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **C3G**



Betegség tünetei, jelei

Vér és/vagy fehérje megjelenése a vizeletben, fáradékonyság

Előfordulása: Évente 1-2 új eset 1 000 000 emberből



Betegség leírása¹

A komplement 3 glomerulopátia (C3G) egy ritka vesebetegség, amelynek két formája van: sűrű lerakódással megjelenő betegség a vesében (DDD) és C3 glomerulonefritisz (C3GN). Mindegyiket genetikai vagy szerzett problémák okozzák a szervezet komplementrendszerének szabályozásában, ami segít a fertőzések leküzdésében. A szerzett forma általában vírusfertőzés után jelentkezik. Többnyire már gyermekkorban megjelenik, de bizonyos formák csak felnőttkorra manifesztálódnak. A tünetek széles skálán mozoghatnak, és nem okoznak eleinte panaszt, csak amikor a vese funkciója már nagy mértékben romlott, ezért a diagnózis felállítása általában késik. A vese funkcióromlása folyamatosan, évek alatt történik meg, emiatt néhány esetben a betegség progressziója miatt dialízisre, végső esetben vesetranszplantációra is sor kerül.

Klinikai tünetek: vér megjelenése a vizeletben, ami lehet szemmel látható vagy csak laboratóriumi vizsgálattal kimutatható. Fehérjevizelés, és ödéma (víz felszaporodása a testben) a kézen, lábakon és a boka körül. Izületi fájdalom, amit a csökkent vesefunkció miatt kialakuló köszvény, azaz a vérben megemelkedett húgysav okoz. Visszatérő fertőzések, amik a komplementrendszer hibás működéséből következnek. Nagyfokú fáradékonyság, koncentrációzavar, amit szintén a vérben felszaporodó káros anyagok okoznak. Elhízás, álmatlanság, száraz és viszkető bőr, izomfájdalmak jelentkezhetnek. Ritka esetekben látásromlás is kialakul a retinában lerakódó depozitumok miatt.¹

Diagnózis: a pontos diagnózis felállításához elengedhetetlen a vese biopsziás vizsgálata.



Páciens továbbirányítása:

Egyetemi Klinikák



Forrás:

1. Smith RJH et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):129-143.

DUCHENNE-FÉLE IZOMDISZTRÓFIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **DMD**



Betegség tünetei, jelei

- a DMD vezető tünete a fokozódó izomgyengeség
- 2-3 éves kor körül kezdődik a törzsközelizomok gyengülésével
- gyakran elesik
- ügyetlen
- később tanulhat meg beszélni
- viselkedésszorongás, tanulási nehézségek jelentkezhetnek
- ülő vagy fekvő pozícióból nehezen tud felkelni és térdeire támaszkodva áll fel
- vádlija megnagyobbodott
- izomfájdalom és izommerevség jelentkezik
- iskoláskorra lábujjhegyen jár, csoszog, járása kacsázó;
- az izomgyengeség hatására tartása megváltozik, hasát előre nyomja, vállait hátraszegi, karjait nehezen emeli
- csak segítséggel tud lépcsőzni
- többségük 12 éves kor körül fokozatosan tolószék használatára szorul.
- később, a szív- és a légzőizmok is érintetté válnak.

A DMD-s betegek a jelenlegi kezelések mellett is légzési elégtelenségben vagy a szívizom elégtelen működése miatt jellemzően a 20-as éveikben meghalnak.^{1,2}



Betegség leírása^{1,2,3}

A Duchenne-féle izomdisztrófia egy ritka, genetikai eredetű, fokozódó izomgyengeséggel és az izomsejtek fokozatos károsodásával járó betegség. A kórképet az izomsejtek stabilitásához nélkülözhetetlen disztrófin fehérje módosulása okozza, a disztrófin gén mutációja miatt. Súlyosságukban és kiterjedésükben eltérőek, azonban mindegyiket fokozatos romlás jellemző. A betegség X kromoszómával öröklődik, elsősorban fiúkat érint, azonban ritkán lányokban is megjelenhet. Gyakorisága a különböző forrásokban eltérő, incidenciája 1:5000 születésből.³

DMD



Páciens továbbirányítása:

**Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinika
(gyermekek) és az egyetem Ritka Betegség Intézetei**

A betegség ritka jellege miatt és a diagnosztikai késések elkerülésére nagyon fontos, hogy a betegeket olyan ritka neuromuscularis betegségek kezelésére felkészült klinikákra irányítsák, ahol egy szoros együttműködésben dolgozó multidiszciplináris csapat áll rendelkezésre a teljes betegúton, a diagnózis felállításától, a terápiás döntéseken át, megfelelő rehabilitációs programokkal kiegészítve biztosított az élethosszig tartó, tudatos beteggondozás.

Forrás:

1. <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy>

2. Fox H, Millington L, Mahabeer I, van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. BMJ. 2020 Jan 23;368:l7012. doi: 10.1136/bmj.l7012. PMID: 31974125.

3. Ryder, S. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: An evidence review. Orphanet Journal of Rare Diseases (2017). doi:10.1186/s13023-017-0631-3

FABRY-KÓR

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **alfa-galaktozidáz A (α-Gal A, AGAL)-deficiencia, Anderson—Fabry-kór, FD**



Betegség tünetei, jelei^{1,2}

I. KLASSZIKUS KÓRFORMA:

Ha az AGAL enzimaktivitás 1%-nál kisebb, a **fiúkban** tipikusan már gyermekkorban manifesztálódik a kórkép:

A Fabry-kórra legspecifikusabb tünetek:

- **Akroparesztézia:** neuropátiás jellegű, égő vagy zsibbasztó, időszakos **végtagfájdalmak**, amelyek a „Fabry-krízisek” alkalmával igen kínzóak lehetnek és percekig, de akár napokig tarthatnak;
- **Angiokeratóma:** sötétvörös, néhány mm-es éréredetű **kiütések** a köldök-térd közötti területen vagy könyöktájon;
- **Cornea verticillata/vonalas katarakta:** sugaras vagy csillag alakú **szaruhártyahomály, lencsehomály;**

Mikor kell még Fabry-kórra gondolni:

- **Rossz melegtűrés csökkent verejtékezés miatt** (hipo-/anhidrózis, de ritkán hiperhidrózis lehet); meleg helyek, meleg éghajlatú országok és **testmozgás kerülése**, gyakori hőemelkedés;
- Ismeretlen eredetű **hasfájás, hasmenés, hányinger** (főként étkezés után);
- Ismeretlen eredetű krónikus **mikroalbuminuria, proteinuria;**
- **Veseciszta** (parapelvikus) mint ultrahangos melléklelet;
- Ismeretlen eredetű **agyi fehérállomány-léziók;**
- **Halláskárosodás, fülzúgás;**
- **Krónikus fáradtság, depresszió.**

Heterozigóta **lánnyoknál** a Fabry-kór tipikusan a fiúkhoz képest enyhébb és később jelentkező tünetekkel jár. Az egészséges **GAL** gént hordozó X kromoszóma inaktivációja miatt ugyanakkor a tünetek teljesen ki is fejlődhetnek, de ez hasonlóan ritka, mint a viszonylag tünetmentes lefolyás az egészségesnek megfelelő élettartammal.

Fabry-kórra kell gondolni, ha nincs más magyarázat az akár 50 éves kor előtt (a 3-4-5. évtizedben) jelentkező célszerv-szövődményekre:

- **Dializált, vesetranszplantált beteg** (vesefunkció fokozatos romlása végstádiumú vesebetegségig);
- **Kardiális és/vagy cerebrovaszkuláris megbetegedés** a „**szokásos**” **etiológia hiányában** (nem kórjelző lipideltérések, vérnyomásértékek, nincs régóta ismert diabétesz, pitvarfibrilláció stb.).

II. ATÍPUSOS (KÉSŐI) KÓRFORMA:

Ha az AGAL enzimaktivitás eléri vagy meghaladja az 1%-ot, a tünetek a gyermekkor után, és a hosszú távú célszerv-szövődmények is később (akár a 8. évtizedig elhúzódva) jelentkeznek – Fabry-specifikus bőrléziók és fájdalom nélkül:

- **Szívérintettség:** balkamra-hipertrófia (koncentrikus), ill. hipertrófiás kardiomiopátia (HCM) EKG- és echo-jelei, megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFpEF); aritmiák és vezetési zavarok (pitvarfibrilláció, AV-blokk); billentyű-rendellenességek; ST-T eltérések miatti (akár több) koronarográfia az anamnézisben, de negatív eredménnyel;
- **Veseérintettség:** proteinuria, beszűkült vesefunkció, ESRD (dialízis, vesetranszplantáció);
- **Agyérintettség:** stroke vagy TIA.

III. EGYÉB FONTOS SZEMPONTOK:

- Családi anamnézisben végstádiumú vesebetegség, hipertrófiás kardiomiopátia fordulhat elő;
- A Face2Gene telefonos alkalmazással feltöltött arcfotókon a faciális diszmorfizmus mesterséges intelligencián alapuló elemzése segíthet a Fabry-kór – és számos ritka betegség – korai diagnosztikájában.²



Betegség leírása

- **X kromoszómához kötött öröklődő enzimdefektus:** a klasszikus forma 1:50.000 - 1:117.000 arányban (fiúknál súlyosabb és korábban kezdődő tünetekkel), míg az atípusos (késői) forma 1:1250 – 1:9000 arányban (rendszerint férfikorban) fordul elő;
- **GLA gén mutációja** → α-Galaktozidáz A (α-Gal A, AGAL) enzim működés részleges vagy teljes hiánya;
- **Éveken át rakódhatnak le a lebontatlan gliko-szfingolipidek** (ún. globotriaoszil-ceramid [GL-3 vagy Gb3] és annak káros bomlástermékei), egyre súlyosabb károkat okozva a beteg legkülönbözőbb szerveiben (vese, szív, agy, bőr, szem, idegek, belek, vázrendszer);
- **A várható élettartamot 15-20 évvel rövidíti** meg a klasszikus forma, de minél előbb korrigálják az enzimdefektust betegségspecifikus kezeléssel, annál jobban lassítható a szövődmények kialakulása.¹⁻⁴

Páciens továbbirányítása:



A legjelentősebb Fabry-centrumok felé:

- Debreceni Tudományegyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék
- Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika vagy Szívgyógyászati Klinika
- Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Gyermekgyógyászati Klinika (gyermekek) vagy Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, ill. Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete (felnőttek)
- Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Belgyógyászati Klinika Kardiológiai Központ

Forrás: 1. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. GeneReviews 2022 update. (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292, letöltve: 2023.02.26.); 2. Kovács ÁF, et al. Gyermekgyógyászat 2021;72(2):73-84.; 3. MacDermot KD, et al. J Med Genet. 2001;38:750-760, 769-775.; 4. Beck M, et al. Mol Gen Metab Rep. 2015;3:21-27.

Az AIPM semmilyen üzleti kapcsolatban nem áll a Face2Gene alkalmazás tulajdonosával, a Face2Gene Inc. vállalattal. A Face2Gene Inc. semmilyen módon nem támogatta a jelen broszúra megjelenését. A Face2Gene alkalmazást minden egészségügyi szakember kizárólag saját felelősségére, a Face2Gene alkalmazás vonatkozó szerződési feltételei, felhasználási és adatvédelmi szabályzatai alapján veheti igénybe. A gyermekek egészségügyi adatai különleges személyes adatok, kezelésükre kizárólag a törvényes képviselőik előzetes és kifejezett hozzájárulása esetén van lehetőség a Face2Gene alkalmazással összefüggésben. A Face2Gene alkalmazás nem helyettesítheti a megfelelő szakorvosi diagnózis felállítását, illetve a diagnosztikus vizsgálatokat.

FAMILIÁRIS KILOMIKRONÉMIA SZINDRÓMA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **FCS**



Betegség tünetei, jelei

A familiáris kilomikronémia szindróma (FCS) egy ritka genetikai betegség, amelyet a lipoprotein lipáz (LPL) enzim hiba okoz. Az LPL funkcióvesztése miatt a trigliceridek (TG-k) hidrolízise és a kilomikronok lebontása zavart szenved, a vérben felhalmozódnak a kilomikronok és extrém mértékű TG emelkedés (akár tízszeres) megy végbe. Ennek következtében már korán, gyermekkorban megfigyelhetők a kórjelző eruptív xanthomák vagy a lipemia retinalis. A szervezetben még fontosabb, hogy a zsírok metabolizmusa csökkent, amely hepatosplenomegaliahoz és megjósolhatatlan kimenetelű akut pancreatitis (AP) epizódokhoz vezet. A visszatérő hasnyálmirigy-gyulladások krónikus formába válhatnak vagy 2-es típusú diabetest okozhatnak. A hypertrigliceridaemiával (HTG) társult AP rosszabb prognózissal és magasabb halálozási aránnyal jár, mint a más etiológiájú pancreatitisek.^{1,2,3,6}



Betegség leírása

A familiáris kilomikronémia szindrómának két formája különíthető el: a **monogén** és a **poligén kilomikronémia**. A monogén kilomikronémia prevalenciája minden 1 000 000 ember közül 1-nél fordul elő. A monogén kilomikronémia több mint 90%-a hátterében az LPL mutációja áll. Az LPL aktivitásával összefüggő génmutációk, mint például az apoC2, az apoA5, az LMF-1 és a GPIHBP1 mutációja jóval ritkábban fordul elő. A poligén, késői kezdetű kilomikronémia formában különböző genetikai variációk felhalmozódása figyelhető meg, és jellemzően másodlagos faktorok provokálják a kilomikronémiát, például diétás kihágás, elhízás, alkoholfogyasztás, nem kontrollált 1-es vagy 2-es típusú diabétesz, valamint bizonyos gyógyszerek szedése. Mindkét formában növekszik az életveszélyes pancreatitis kialakulásának lehetősége. A monogén formában nem észlelhető a kardiovaszkuláris kockázatonövekedés, míg a poligén formában nő a kardiovaszkuláris rizikó.^{4,5,6}

A monogén homozigóta forma elkülönítését a klinikai tünetek, a laboratóriumi eredmények és a genetikai vizsgálatok alapján tudjuk megtenni. Ebben a formában a tünetek korai gyermekkorban kezdődnek, és a korábban említett klinikai eltérések; ismeretlen eredetű hasi fájdalom, eruptív xanthoma, hepatosplenomegalia, recidív pancreatitis gyakrabban fordulnak elő. Gyakran észlelhetők neurológiai tünetek, amelyek irritabilitás, memóriazavarok, demencia, depresszió formájában fordulhatnak elő. A hasi panaszok miatt csökken a táplálékfelvétel, romlik az életminőség, és csökken a napi aktivitás. A plazma trigliceridszintje 10 mmol/l felett van.^{4,5,6}



Páciens továbbirányítása:

Az egyetemek Ritka Betegség Szakértői Központjai

A genetikai háttér tisztázása klinikai genetikai központokban történik.



Forrás:

1. Rengarajan R, McCullough PA, Chowdhury A, Tecson KM. Identifying suspected familial chylomicronemia syndrome. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2018 May 21;31(3):284-288.
2. Gelrud A, Williams KR, Hsieh A, Gwosdow AR, Gilstrap A, Brown A. The burden of familial chylomicronemia syndrome from the patients' perspective. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017;15:879-887.
3. Brahm A, Hegele RA. Kilomikronémia—current diagnosis and future therapies. Nat Rev Endocrinol. 2015;11:352-362.
4. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. J Intern Med. 2020 Apr;287(4):340-348.
5. Paragh et al., Causes, clinical findings and therapeutic options in chylomicronemia syndrome, a special form of hypertriglyceridemia, Lipids in Health and Disease 2022 21:21
6. Paragh et al, A hypertrigliceridaemia és a kilomikronémia tünetei, diagnosztikája, valamint terápiás lehetősége, Metabolizmus 2022. XX. évfolyam 3. szám

FRIEDREICH-ATAXIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: —



Betegség tünetei, jelei

Elsődleges tünete a végtagok progresszív ataxiája, amely bizonytalan járást és a végtagok finom mozgásainak rossz koordinációját eredményezi. Egyéb tünetek is jellemzőek, scoliosis, diabetes mellitus, súlyos szívbetegségek, beleértve a hypertrophias cardiomyopathiát és az arrythmiákat, halláskárosodás, meglassult és elmosódott beszéd, dysphagia, a mély ínreflexek elvesztése.¹



Betegség leírása

A Friedreich-ataxia (FA) a leggyakrabban előforduló veleszületett, autoszomális recesszív módon öröklődő ataxia Európában, az előfordulási gyakorisága 1:20000 és 1:125000.² A frataxin (FXN) gén mutációja, a GAA trinukleotid ismétlődő expanzió következtében csökkent frataxin-szint mitokondrium diszfunkciót eredményez, melyhez hozzájárul a sejtekben kimutathatóan alacsonyabb szintű Nrf2 transzkripció faktor oxidatív stresszt fokozó hatása is.^{3,4}

A betegségre jellemző, hogy általában gyermekkorban indul, a tünetek jellemzően 5 és 15 éves kor között jelentkeznek.^{3,4,6}

A betegek kerekesszékekhez kötötté válnak a tünetek megjelenését követően átlagosan 15 év múlva. Átlagos várható élettartamuk a tünetek megjelenését követően 37 év.^{3,4,5,6}

Páciens továbbirányítása:

Neurológiai és genetikai központok felé



Ugyan a neurológiai tünetek a leggyakoribbak, azonban a betegek a változatos tüneteik miatt több szakterületen is megjelenhetnek. A diagnózis felállítása kihívást jelenthet a tünetek széles skálája, az atipikus megjelenési formák miatt, amelyek átfedésben lehetnek más rendellenességekkel.¹ Az FA diagnózisát genetikai teszttel kell igazolni.⁷

Mivel a betegség tünetei leginkább gyermekkorban jelentkeznek, a gyerekneurológiai, felnőttkorban jelentkező tünetek esetében a neurológia ellátó központok a szükséges klinikai vizsgálatok elvégzése után, genetikai vizsgálatot kezdeményezhetnek. Ezek az ellátóhelyek elsősorban a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet, Pécs valamint a Szegedi Tudományegyetem Szentgyörgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinika. A széles skálán mozgó tünetek miatt a társszakmák együttműködése a betegek diagnosztizálásában, kezelésében elengedhetetlen.

Forrás:

1. Cook A and Giunti P. Br Med Bull. 2017;124(1):19–30.
2. Ataxia UK. Management of the ataxias towards best clinical practice. Third edition. 2016. Available at: https://www.ataxia.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/Ataxia_UK_Medical_Guidelines_Third_Edition_v3m_Dec_2016_-_updated_Sep_2019.pdf (Accessed: June 2023);
3. De Michele G and Filla A. Nat Rev Neurol. 2015;11(4):188–190.
4. Lynch DR, et al. Ann Neurol. 2021;89(2):212–225
5. NIH. Friedreich Ataxia. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia> (Accessed: June 2023)
6. Bürk K. Cerebellum Ataxias. 2017;4:4.
7. NAF. Ataxia Genetic Test Options. Available at: <https://www.ataxia.org/ataxia-genetic-test-options/> (Accessed: July 2023);

FRIEDREICH-ATAXIA

GAUCHER-KÓR

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **Savi β -glükózidáz deficiencia, Glükocerebrozidáz deficiencia, GD**



Betegség tünetei, jelei

A betegségnek három különböző súlyosságú formája ismert.

- **1-es típusú Gaucher-kór (felnőttkori forma)**

A Gaucher-kór leggyakoribb formája, más néven ez a „nem-neuropátiás Gaucher-kór”, mivel ezekben a betegekben nincs idegrendszeri eltérés. Bármely életkorban előfordul, de a diagnózis felállításakor a betegek több, mint fele gyermek- vagy serdülőkorú. Adekvát terápia hiányában progresszív lefolyású és életveszélyes szövödményekhez vezethet.

Leggyakoribb tünet a **megnagyobbodott lép vagy máj**, amely tompa hasi fájdalommal, étvágytalansággal, nehezített légzéssel jár. Gyermekek esetén gyakran a **haskőfogat hirtelen növekedése** az a tünet, amely miatt a szülők orvoshoz fordulnak. A betegek nagy részénél elsősorban az **alsó végtagokon jelentkezik tompa csontfájdalom**, jellegzetes a hosszú, csöves csontokban, epizódokban jelentkező, hasító, szúró fájdalom, az ún. „csontkrízis”, váratlanul bekövetkező csonttörések, gyermekekben növekedési problémák és fogászati rendellenességek. A diagnózis felállításának idején találkozhatunk **vérzékenységre** utaló tünetekkel, pl. orrvérzés, ínyvérzés, bőrvérzés, könnyen kialakuló véraláfutások, melyek az alacsonyabb vérlemezkeszám és azok csökkent funkciójának következményei. A **vérzegénység** gyakran okoz fáradtságot, kimerültséget mind gyermek, mind felnőtt korban.

- **2-es típusú Gaucher-kór (csecsemőkori, akut neuropátiás forma)**

Ez a típus **nagyon ritka**, korai halálozáshoz vezet csecsemőkben, vagy nagyon fiatal gyermekekben. **Már születés után jelentkezhet a megnagyobbodott lép és máj**. A dominálón kóros idegrendszeri tünetek 3-6 hónapos korban alakulnak ki, pl. a **nyak hátrafeszítettsége, a törzs, karok merevsége, szájjár, nyelési nehezítettség és kancsalság**.

A lépmegnagyobbodás mindig jelen van, a betegek 60%-ában a vérlemezkeszám is alacsony. A Gaucher-kór ezen típusában nincs csontérintettség.

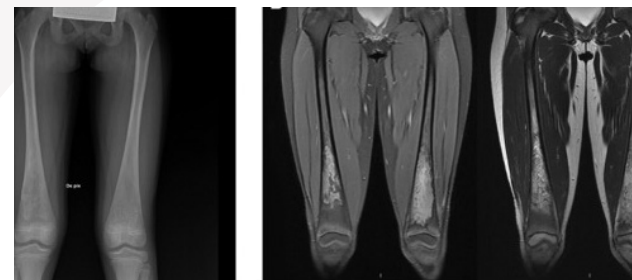
- **3-as típusú Gaucher-kór (fiatalkori, krónikus neuropátiás forma)**

A klinikai kép igen változatos. Többségében 2-3 éves korban, az esetek 1/3-ában viszont csak 8-10 éves korban jelentkeznek tisztázatlan eredetű **lázás epizódok**, vérzékenységre való hajlam, idegrendszeri tünetek jelentkezhetnek, pl. egyes betegekben **szemmozgás zavarok**, másoknál **epilepsziás görcsrohamok, gyenge mozgáskoordináció, érzékelési zavar, szellemi fogyatékoság és viselkedési zavar**.

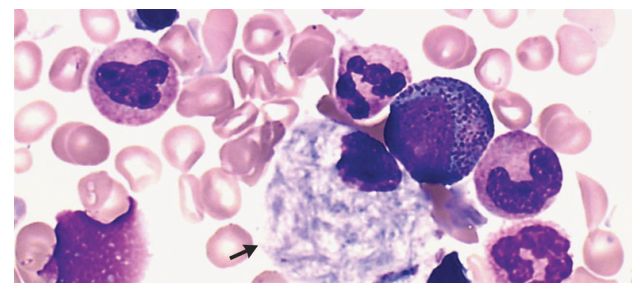


Betegség leírása

A Gaucher-kór gyanúja elsősorban azoknál a betegeknél merül fel, akiknél ismeretlen eredetű lép- vagy májmegnagyobbodás, alacsony vérlemezkeszám, vérzékenység, csontízületi fájdalom és vagy spontán csonttörések jelentkeznek. A Gaucher-kór örökölhető betegség, diagnózisa a β -glükózidáz (más néven glükocerebrozidáz) enzim elégtelen működésének, illetve hiányának kimutatásán alapul, melyet a genetikai vizsgálat, a betegség morfológiai eltérései és a klinikai tünetek megerősítenek.



Forrás: N Engl J Med 2022; 386:1932
DOI: 10.1056/NEJMimc2116167



Forrás: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100050>

Páciens továbbirányítása:

- Magyarországon a Gaucher-kór felismerésében és kezelésében a megyei kórházak hematológiai osztályai és szakrendelése kiemelkedő tapasztalattal rendelkeznek.
- A genetikai háttér tisztázása klinikai genetikai központokban történik.



Forrás:

Weinreb NJ. Clin Adv Hematol Oncol. 2012; 10:3-6.
Mistry PK, et al. An J Hematol. 2011;86(1):110-115.
Grabowski GA et al. Gaucher Disease. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2014. <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62643884>. Letöltve: 2019. július
Mehta A. Eur J Intern Med. 2006 Nov; 17 Supply: S2-5.
Hopkin RJ and Grabowski GA. Lysosomal Storage Diseases. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e (<http://accessmedicine.mhmedical.com.proxy.libraries.rutgers.edu/content.aspx?bookid=2129§ionid=192531339>). Letöltve: 2019. július
Mistry PK et al. An. J. Hematol. 2007; 82(8): 697-701.

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: –



Betegség tünetei, jelei^{1,2}

A hemofília tünete a vérzési hajlam megváltozása, a betegek gyakorlatilag bárhova vérezhetnek, spontán bevérvései is lehetnek. A vérzéses epizódok súlyossága korrelál a hiányzó VIII-as vagy IX-es véralvadási faktor hiányának mértékével. Az enyhe hemofíliások nem feltétlenül tapasztalnak vérzéseket, mindaddig amíg traumán vagy műtéten nem esnek át. A súlyos hemofíliások legjellemzőbb vérzés típusa az ízületi vérzés, valamint vérzések fordulhatnak elő az izmokban és belső szervekben. Vérzés megelőzés (profilaxis) hiányában az állandó bevérvések miatt az ízületek fokozottan károsodnak, az izmok elsorvadnak. A hemofília első jelei lehetnek újszülöttkorban a köldökcsomk-vérzés, elhúzódo vérzés vérvétel kapcsán, bőralatti vérzés az érintések helyén. Csecsemőkorban vérzés fordulhat elő a védőoltás beadásakor a szűr-csatornából, illetve csomós bevérvések keletkezhetnek, ahogy a baba kúszni, mászni kezd.



Betegség leírása

A hemofília egy ritka, X-kromoszómához kötött veleszületett vérzési rendellenesség, amelyben a VIII-as (Hemofília A) vagy IX-es véralvadási faktor (Hemofília B) termelődése csökkent vagy diszfunkcionálisan működő faktor termelődik. A faktorhiányok az X-kromoszómán elhelyezkedő F8 és F9 alvadási faktor génekben történt mutáció következményei. Az A típusú hemofília sokkal gyakoribb, az esetek 80-85%-a, a Hemofília-B az összes eset 15-20%-a. Előfordulási gyakoriság: 15-25/100 000 férfilakos. Minden 5000. fiúgyermek A-hemofíliás, míg B-hemofíliában ez az arány 1:30 000-hez.

A hemofília kezelése bonyolult, multidiszciplináris megközelítést igényel, ami a hemofília kezelő centrumokban tud megvalósulni. A hemofília kezelésének prioritásai:

- a vérzések- és az ízületi károsodás megelőzése
- a vérzések azonnali kezelése, beleértve a vérzéses epizódok utáni rehabilitációt
- inhibitorok kialakulásának megelőzése és kezelése;
- mozgásszervi szövődmények kezelése
- fájdalomcsillapítás
- társbetegségek kezelése
- genetikai tanácsadás- és diagnosztika
- betegek/gondozók folyamatos oktatása és támogatása

Forrás:

1. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition Haemophilia. 2020;00:1-158.

2. NEFMI szakmai irányelv a hematológiai betegségek korszerű kezeléséről - a véralvadási zavarok korszerű kezelése

HEMOFÍLIA

Páciens továbbirányítása:

Hemofília Kezelő Centrumokba



HIDEG AGGLUTININ BETEGSÉG

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **CAD: Cold Agglutinin Disease**



Betegség tünetei, jelei

A beteg vérkeringési zavarral összefüggő végtagfájdalmat érezhet, ezzel együtt a kéz- és lábujjak kékes vagy vöröses színűvé válását tapasztalhatja.

A hemolízis (a vörösvértestek szétesése) következtében, azok tartalma a véráramba kerül.

A vörösvértestekből származó hemoglobin bilirubin nevű pigmentté bomlik, amely felhalmozódik. A magas bilirubinszint sötét vizeletként vagy sárgaságként (a bőr és a szemfehérje besárgulása) észlelhető.

CAD-hoz kapcsolódó további gyakori tünetek:²⁻⁵

- Fáradtság
- Gyengeség
- Légszomj
- Szédülés
- Mellkasi fájdalom
- Szapora, vagy szabálytalan szívverés

Ezek a tünetek súlyosbodhatnak, ha a beteg immunrendszere legyengült, fertőzése van, vagy ha hidegnek van kitéve.



Betegség leírása

A hideg agglutinin betegség (CAD) az autoimmun hemolitikus anémia (AIHA) egyik formája, ami azt jelenti, hogy az immunrendszer tévedésből megtámadja és elpusztítja a szervezet saját vörösvértestjeit. A CAD-ban a hideg agglutinin antitestek* egészséges vörösvértestekhez kötődnek¹. Ez a kötődés beindítja a klasszikus komplement-útvonalat**, amely egy C1 nevű fehérjével kezdődik, és hemolízis során megsemmisíti/elpusztítja a vörösvértesteket. A hideg agglutinin antitestek kötődhetnek a vörösvértestekhez a kis erekben is, ahol a hőmérséklet alacsonyabb, mint a testhőmérséklet, és összetapadhatnak (ezt agglutinációnak nevezik), és megzavarhatják a véráramlást ezeken az ereken. A CAD kialakulásának átlagos életkora 58 év, de már 30 évesnél fiatalabb betegeknél is megfigyelték. A CAD-ot más néven elsődleges vagy primer CAD-nak nevezik. Ebben az esetben a CAD-ról nem ismert, hogy más mögöttes állapot okozza. Más esetekben a hideg agglutinin antitestek egy mögöttes állapot, például vírusfertőzés, vagy daganatos betegség (pl. lymphoma) következtében alakulnak ki, ezt hideg agglutinin szindrómának (vagy CAS-nak) nevezik.¹ A hideg agglutinin betegséggel élőkben bizonyos kóros csontvelősejtek autoantitesteket termelnek a vörösvértestek ellen (úgynevezett hideg agglutininek), amelyek aktiválják az immunrendszer egy részét. Ez az aktiválás a vörösvértestek folyamatos, állandó pusztulását (hemolízist) ered-

ményezi. Még ha nincs is folyamatosan a beteg kitéve a hidegnek, a folyamatban lévő hemolízis olyan szövődményekhez vezethet, mint a vérszegénység, a vörösvértestek, ezáltal a hemoglobin hiánya a vérben, amely súlyos fáradtságot, valamint oxigénhiány révén a korábban említett tüneteket, panaszokat okozhatja. Ha a vörösvértestek idő előtt elpusztulnak, nem képesek ellátni azt a létfontosságú feladatot, hogy oxigént szállítsanak a szervezetben. Ha a szervek és szövetek nem kapnak elegendő oxigént, nem tudnak megfelelően működni – emiatt fáradtság jelentkezhet.

*Az autoantitestek fehérjék, amelyek a szervezet saját szöveteiben vagy szerveiben specifikus fehérjéket vagy más molekulákat támadnak meg. Az immunrendszerben képződnek, és CAD-ban a szervezet saját vörösvértestjeit támadják meg.

**A komplement rendszer az immunitásban részt vevő specifikus fehérjék által reprezentált, hatásmechanizmusát tekintve kaskádrendszer (egyik folyamat indítja be a következőt, és így tovább), illetve az ehhez kapcsolódó sajátos immunológiai működés összefoglaló neve.

A kezelőorvos az alábbi vérvizsgálatok elvégzését kérheti.²⁻⁵

- Hemoglobin
- Bilirubin
- Laktát-dehidrogenáz (LDH)
- Haptoglobin
- Retikulociták
- Antitest titer
- Átlagos korpuszkuláris térfogat (vagy MCV)
- Vérkenet

Fontos, hogy a beteg figyeljen közérzetének változásaira, és rendszeresen lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. A vérvizsgálat eredményeinek nyomon követése segít, hogy a beteg és orvosa jobban megértsék, hogyan hat a páciensre a CAD.

Páciens továbbirányítása:

Hematológiai szakrendelés



Amennyiben a fent leírt tünetek a beteg számára panaszokat okoznak, forduljon háziorvosához és/vagy a területi hematológiai szakrendeléshez.

A hideg általában tüneteket vált ki¹

- Megfontolandó a réteges öltözködés, és a légkondicionálással kapcsolatos óvatosság – a hidegnek való kitettség ronthatja a tüneteket
- Érdemes az autóban tartani egy extra sálát, pulóvert, sapkát és pár kesztyűt
- Érdemes megfontolni a kesztyű viselését és kerülni a közvetlen érintkezést a jég hideg tárgyakkal pl. amikor a beteg hideg italokat fog meg, vagy a fagyasztóban lévő tárgyakért nyúl.

Forrás:

1. Jäger U és mtsai. Blood Rev. 2020;41:100648.
2. Berentsen S és mtsai. Semin Haematol. 2018;55(3):141-149.
3. Berentsen S és mtsai. Br J Haematol. 2018;181(3):320-330.
4. Berentsen S és mtsai. Haematologica. 2006;91(4):460-466.
5. Mullins M és mtsai. Blood Adv. 2017;1(13):839-848.

CAD

HIPOFOSZFATÁZIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **HPP (Hypophosphatasia)**



Betegség tünetei, jelei

Hipofoszfataziában (HPP) a csontrendszer és a fogak hibás mineralizációja figyelhető meg. A klinikai megjelenés nagyon sokszínű az alkalikus foszfatáz (ALP) aktivitás csökkenés mértékének függvényében. A betegségnek hét különböző formája került eddig leírásra az életkor, a súlyosság és a klinikai tünetek alapján. A perinatális HPP a legsúlyosabb, gyakran letális, de szerencsére legritkább forma. Ezen kívül megkülönböztetik a csecsemőkori, a gyermekkori, a felnőttkori, és az odontohipofoszfataziát. A pszeudohipofoszfataziában az ALP-szint normális, de a funkciója nem megfelelő. A perinatális formának van egy benignus fajtája is, mikor a terhesség alatt alacsony az ALP-szint, és a megszületés után az újszülött önálló enzim termelése korigálja a tüneteket.^{1,2} A HPP progresszív betegség, így az idő előrehaladtával súlyosbodnak, változnak a tünetek és többszervi érintettség illetve elégtelenség jöhet létre.

Hipofoszfataziában a kalcium ott hiányzik, ahol szükség lenne rá, és ott rakódik le ahol nem kellene, így jöhet létre a kalcium felrakódás az ízületekben, szemekben, vesékben, és így adódik az, hogy a törékeny csontrendszer ellenére kranioszinosztózis jöhet létre.²

Röviden összefoglalva a hipofoszfatazia klinikai jellemzői:^{2,5}

Szerv/szervrendszer	Tünetek, jelek
Csont	- csökkent mineralizáció, rachitises mellkas - minimális traumára vagy spontán jelentkező törések - fraktúrák gyógyulása késik vagy elmarad - rövid - elgömbült végtagok - metafizéális áttűnés - kranioszinosztózis - tág kutacsok, nyitott varratok, puha koponyacsontok - korai nem traumatikus fogvesztés - oszteomalácia jelei röntgenfelvételen
Mozgásszervi eltérés	- izomgyengeség, kontraktúrák - ízületben kalcium lerakódások - mozgáskorlátozottság - krónikus végtagfájdalom
Növekedés és fejlődés	- testsúly- és testhossznövekedés elmaradása - étvágytalanság - táplálási nehezítettség, ismételt hányások
Neurológiai érintettség	- fáradékonyság, alvászavar, fejfájás, ingerlékenység, - B6-vitamin dependens konvulziók - koponyaűri nyomásfokozódás
Légzőszervi eltérések	- légzési elégtelenség, pulmonális hipoplázia, porcelégtelenség - visszatérő felső légúti infekciók
Vese érintettség	hiperkalcémia, hiperkalcériia, nefrokalcinózis
Laboratóriumi vizsgálatok	- szérum alacsony ALP szintje - emelkedett iPP, PEA, PLP szérumban és/vagy vizeletben - szérum magas kalcium és foszfátszintje - vesefunkció: magas Ca/kreatinin index



Betegség leírása

A hipofoszfatazia egy ritka örökletes csontanyagcsere-betegség, mely a csontok és a fogak hibás mineralizációjával jár. A betegség oka a szöveti nem specifikus alkalikus foszfatáz (TNS ALP) enzim funkciójának teljes vagy részleges hiánya az ALPL gén mutációja miatt. Jelenleg több mint 400 különböző patológiás ALPL gén variánst azonosítottak, ebből következik, hogy a klinikai megjelenés nagyon sokszínű és széles skálán mozog az enzim aktivitás csökkenés mértéke szerint.^{2,3} Egészséges egyénekben az alkalikus foszfatáz (ALP) az inorganikus piruvátfoszfátot (iPP) inorganikus foszfáttá (iP) bontja, mely a kalciummal együtt hidroxidapatitot képez, ez utóbbi pedig beépül a csontállományba. HPP betegségben a szöveti ALP hiányában az iPP felhalmozódik, így a csontmátrix megfelelő formálódása elmarad. Az eredmény egy mészszegény csontállomány, a szérumban felhalmozódó kalcium és iPP mely további szervrendszereket érintő tüneteket okoz. Az ALP enzim másik fontos szubsztrátja a piridoxal-5-foszfát (PLP), amely ALP hiányában nem tud bejutni a sejtekbe és az agyba, ezzel magyarázhatóak perinatális és csecsemőkori HPP-ben a B6 vitaminra jól reagáló konvulziók.

A hipofoszfatazia pontos prevalenciája nem ismert, a súlyos perinatális esetek előfordulása Európában 1:300.000/éveszületésre tehető. Az enyhe és közepes formáinak becslése nagyon nehéz, a tünetek heterogenitása és a diagnózisok alacsonyabb aránya miatt. Genetikai modellezés alapján az európai populációban körülbelül 1/6370 főre tehető, ami figyelemfelkeltő adat arra vonatkozóan, hogy hány gyermek maradhat kezeletlenül.^{2,4}

A betegség diagnózisa során klinikai szempontból fontos differenciálni a HPP-t más csontrendszert érintő betegségektől. Több laboratóriumi eltérés lehetséges, de a legjellemzőbb, hogy csak HPP-ben **perzisztensen alacsony az ALP** enzim szint. Mindenképpen a korra és nemre korigált referenciatartományokat kell figyelembe venni. A betegség gyanúját a genetikai vizsgálat tudja megerősíteni.¹

Páciens továbbirányítása:

A betegség szerteágazó tünetei és ritka előfordulása miatt fontos hogy megyei centrumokba/klinikákra kerüljenek a betegek. A gondozás a többszervi érintettség miatt multidiszciplináris feladat, amelyben ortopéd sebészek, gyermekgyógyászok, fogorvosok, endokrinológusok, neurológusok, pulmonológusok, nefrológusok, klinikai genetikusok és táplálkozási szakembereknek szükséges együttműködni a terápiás döntések meghozatalában.^{2,3}



Forrás:

- Tournis, S, et al Hypophosphatasia; J. Clin. Med. 2021;10, 5676.
- Koncz-Kovács Noémi et al. Hipofoszfatazia gyermekkorban; Endokrinológia 2024. XXIII. évfolyam 1. Szám
- Vogt M. et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. - Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15:212
- Mornet E. et al. A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the European Population. Ann Hum Genet. 2011;75(3):439-445.
- Khan AA. et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults, Osteoporosis International 2024; 35:431-438

HUNTER-KÓR

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK:

II. típusú mukopoliszacharidózis, MPS II



Betegség tünetei, jelei¹

- **Születéskor teljesen egészséges fiúgyermek**
- **Kezdeti tünetek atipikusak, de a halmozódásuk kelti fel a gyanút:**
 - Ismétlődő felső légúti hurutok, otitiszek, nagy mandulák (andenotomia, tonsillektomia!), eldugult orr, rossz hallás, hasi sérvek (műtétek), hasmenések
- **1,5-4 éves kor után jellegzetes arcforma és csont-/ízületi jelek:**
 - Széles orr, lapos orrgyök, vaskos ajkak (megnagyobbodott mandibula), nagy nyelv, nagy fej, előreugró vaskos szemöldök, durva haj
 - Alacsonynövé, dysostosisok, alsó háttáji gibbus, ízületi merevség/kontraktúra (pl. „karomtartású” kéz), karpális alagút szindróma, csípőficam
 - Nem stimmel a felállított „reumatológiai” diagnózis: rheumatoid arthritis, Perthes, rachitis...
- **Nagy has (nagy máj és lép), szívzörej, szívbillentyű-eltérés**
- **Neuropátiás forma: 3 éves kortól jól látható intellektuális hanyatlás**
 - Korábban elsajátított képességek elvesztése, viselkedészavarok



Betegség leírása¹

- **X kromoszómához kötve öröklődő enzimdefektus:**
a fiúk érintettek kb. 1:100.000 arányban
(lányoknál kimutathatatlanul ritka)
- **IDS gén mutációja** → iduronát-2-szulfatáz (I2S) enzim kiesése
- **Éveken át rakódhatnak le a lebontatlan glikozaminoglikánok**
(GAG, régi nevükön: mukopoliszacharidok) a gyermek legkülönbözőbb szerveiben okozva károkat (szív, erek, tüdő, máj, ízületek stb.)
- **Várható élettartam 10-15 év**, de minél előbb kezdődik a kezelés, annál kedvezőbbek az eredmények, és a legszerencsésebb gyermekek – akik idejekorán felfedezett, enyhébb betegséggel születtek – jó életminőséggel élhetnek



Páciens továbbirányítása:

MPS (mukopoliszacharidózis) Centrumok felé

- Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Toxikológia és Anyagcsere Osztály
- Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika
- Semmelweis Egyetem



Forrás:

1. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis type II. GeneReviews, 2018. (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274, letöltve: 2022.08.10.)

LEBER-FÉLE KONGENITÁLIS AMAURÓZIS

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **LCA**



Betegség tünetei, jelei

Születéskori vakság vagy látásromlás, nystagmus, látótér beszűkülés.



Betegség leírása^{1,2,3}

A Leber-féle kongenitális amaurozis a progresszív, öröklődő retinabetegségek egyik legsúlyosabb típusa, kialakulásában legalább 28 féle géndefektusnak lehet szerepe. A veleszületett vakságnak 18-20%-ban lehet az okozója. A betegség a korai életkorban kezdődik jelentős látásromlással, a látótér beszűkülésével, szemtekerezéssel. A tünetek közé tartozhat még a csökkent pupillareakció, fénykerülés és a keratokónusz. Az életkorral párhuzamosan fokozatosan és folyamatosan romlik a látásélesség.^{1,2}

Előfordulása: 100 000 emberből 2-3 szenved Leber-féle kongenitális amaurozisban. A retinitis pigmentosa egyik ritka típusának, valamint a Leber-féle kongenitális amaurozis egyes eseteinek (LCA2 típus) genetikai hátterében a Retinális Pigment Epithelium 65 (RPE65) gén mutációja áll.²

Klinikai tünetek: Elektrofiziológiai vizsgálat során az elektroretinogram (ERG) a pálcikák funkcióvesztése miatt minimális aktivitást vagy annak teljes hiányát mutatja. A szemfenéki képen változatos eltérések láthatók: nervus opticus abnormalitások (halvány látóidegfő, atrófia), perifériás ideghártya-eltérések (hipo- és hiperpigmentációk, „só-bors” retinopátia, csontsejtek előfordulása), a macula területét érintő elváltozások (maculopathia, maculaoedema).²

A Leber-féle kongenitális amaurozis diagnózisának felállítása klinikai vizsgálatokon alapszik, azonban a szemfenéki és az elektrofiziológiai vizsgálatok mellett ma már elengedhetetlen a genetikai szűrővizsgálatok elvégzése is. A legjobb korrigált látásélességet (BCVA) a Korai Kezelésű Diabetikus Retinopathia Tanulmány (ETDRS) táblán vizsgáljuk, a szemfenéki kép változásának utánkövetéséhez fontos a színes fundusfotó és az autofluoreszcens felvételek készítése és a látótérvizsgálat is.²



Páciens továbbirányítása:

Szemészeti klinikák, Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika
Öröklődő retinabetegségek és genetikai tanácsadás szakrendelés³



Forrás:

1. Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *British Journal of Ophthalmology* 2022;106:445-451.
2. Vizvári E, Smeller L, Jánosy Á, Lőrincz M, Janáky M, Tóth-Molnár E. Szemészeti javallat alapján végzett génterápiás kezelés RPE65 biallelikus génmutáció okozta öröklődő ideghártya-dystrophiában. Az első két Magyar beteg kezelése. *Orvosi Hetilap* 2022;163(48):1923-1931.
3. Szakrendelések – Szemészeti Klinika (semmelweis.hu)

LEBER-FÉLE ÖRÖKLETES OPTIKUS NEUROPÁTIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **LHON**



Betegség tünetei, jelei

Az első tünetek rendszerint fiatal felnőttkorban jelentkeznek, jellemzően férfiaknál.^{1,2} Első tünetként a **szemen észlelt gyors, fájdalommentes, centrális látásromlás**, a látás homályossá válása, illetve **károsodott színlátás** esetén mindenképpen gondolni kell az LHON-ra.² Kezdetben a tünetek általában csak az egyik szemben jelentkeznek, de előfordulhat, hogy rögtön már a folyamat elején mindkét szem érintetté válik.² A változó mértékű látás-élesség csökkenés fokozódásával a betegeknek egyre nehezebbé válik az olvasás, a jármű-vezetés, vagy akár az arcok felismerése.^{3,4}



normális látás



centrális látásromlás és károsodott színlátás (illusztráció)



Betegség leírása¹

A LHON egy mitokondriális megbetegedés, amely főleg a 20-30 év közötti fiatal férfiakat érinti. Kizárólag anyai ágon öröklődik, a családi anamnézis hajlamosító tényező.^{1,2} A látás élessége és a színlátás fájdalommentesen, de progresszíven romlik. A látóideg fokozatos sorvadása, majd elhalása előbb-utóbb vaksághoz vezet, habár spontán javulási periódusok is előfordulhatnak.⁵

A kórkép hátterében a mitokondriális DNS különböző géneinek mutációi állnak, ám az esetek többségében az LHON kórképének kialakulását három ún. „primer” pontmutáció egyike okozza.^{6,7}

Hazánkban a LHON diagnosztikus alapfeltétele a betegség kialakulásáért felelős mutációk molekuláris genetikai azonosítása. A LHON gyakorisága hozzávetőleg 1:45.000, az európai populációban, így ritka betegségnek számít.¹ A klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a hirtelen látásromlás szempontjából a LHON könnyen összetéveszthető a sclerosis multiplex (SM) betegséggel. Ezért nem igazolt SM esetén gondolni kell LHON-ra is, és érdemes lehet genetikai vizsgálatra küldeni a beteget.

Páciens továbbirányítása:

LHON megbetegedésekkel foglalkozó centrumok felé

- Az egyetemek Ritka Betegség Szakértői Központjai
- Klinikai genetikai központok
- Szemészeti Klinikák



Forrás:

1. V. Carelli et al. J Neuro-Ophthalmol. 2017; 37:371-381.
2. Ch.Meyerson et al. Clin Ophthalmol. 2015; 9:1165-1176.
3. <https://gendiagnosztika.hu/leber-fele-oroklodo-optikus-neuropatia-genetikai-vizsgalata/>
4. <https://www.nature.com/articles/d42473-019-00186-5>
5. J. Fraiser et al. Surv Ophthalmol. 2010 July 8;55(4):299-334.
6. B. Mascialino et al. Eur J Ophthalmol. 2012; 22:461-5.
7. Yu-Wai-Man P et al. Prog Retin Eye Res. 2011; 30:81-4.



LIZOSZOMÁLIS SAVAS LIPÁZ HIÁNY

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK:

**Lizoszomális savanyú lipáz deficiencia, LAL-D,
Wolman-kór, koleszterin-észter tárolási betegség**



Betegség tünetei, jelei

A lizoszomális savas lipáz hiány (LAL-D) a LAL enzim defektusa miatt alakul ki, és a tünetek súlyossága a LAL enzim aktivitás csökkenésének mértéke szerint változhat.

Az enzim teljes hiánya esetén Wolman-kór alakul ki, mely a LAL-D csecsemőkori, rapidan progrediáló formája. A Wolman-kór kezelés nélkül májelégtelenséghez és átlagosan 3,7 hónapos korban halálhoz vezet.¹

A csökkent enzimaktivitást okozó mutációk **koleszterin-észter tárolási betegség** formájában jelennek meg, mely általában későbbi életkorban jelentkezik és lassabban progrediál.^{1,2,3}

- A LAL-D-ben szenvedő betegek 86 %-ban alakul ki **májkárosodás**. A hepatocytákban felhalmozódó koleszterin és triglicerid mikrovezikuláris **szeateózishoz, zsírmájhoz, hepatomegaliához illetve emelkedett transzamináz** (elsősorban GPT) értékekhez vezethet. A betegség előrehaladtával fibrózis, cirrózis és portalis hipertónia alakul ki, melyek végül májelégtelenséghez vezetnek.
- Kardiovaszkuláris manifesztáció** a betegek 87%-át érinti. Az emelkedett LDL-koleszterin és csökkent HDL-koleszterin szérumszintek, azaz a **diszlipidaemia** felgyorsult ateroszklerózist, koronária betegséget okoz, mely végül infarktus-hoz és stroke-hoz vezethet.
- A LAL-D **splenomegaliához**, vagy egyéb léppel kapcsolatos eltéréshez is vezethet a betegek 36%-ában. A lépben lerakódó zsírok és koleszterinek miatt a lép megnagyobbodik, ezért megnő a traumás lépruptúra veszélye. A hypersplenismus következtében a LAL-D-ben szenvedő betegek anémiások, trombocitopéniások is lehetnek.
- Gastrointestinális manifesztáció** ritkábban alakul ki, a betegek 22%-ban figyelhető meg. Tünetek lehetnek a hasi, főként epigasztriális fájdalom, hányás, epehólyag diszfunkció, diarrhea, gastrointestinális vérzés vagy fesztívódási zavarok. Mindezek elmaradt növekedést, cachexiát, illetve alacsony növést eredményezhetnek.^{1,2,3}



Betegség leírása

A LAL-D egy ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő lizoszomális tárolási betegség. Korábban a két formáját a Wolman-kór és a koleszterin-észter tárolási betegséget két külön kórképnek tartották, ma már tudjuk, hogy mindkettő a lizoszomális savas lipáz (LAL) hiányos vagy csökkent működése miatt alakul ki. A betegség hátterében a 10-es kromoszómán található LIPA gén mutációja áll. Az enzim hiány miatt károsodik a kolesztrinészterek és a trigliceridek lebontása és ezek felhalmozódáshoz vezet a lizoszómákban, miközben nem keletkeznek szabad zsírsavak és koleszterin. A szervezetből hiányzó szabad zsírsavak miatt, a májsejtekből még több koleszterin szabadul fel a keringésbe és még több lipid halmozódik fel a szövetekben. A következmények több szervrendszert is érintenek, leginkább a máj, a kardiovaszkuláris rendszer, a lép és a gasztrointesztinális rendszer károsodik.

A LAL-D progrediáló kórkép, amely májfibrózis, cirrózis kialakulásához vezethet, akár májtranszplantáció is szükségessé válhat és kezelés nélkül halálhoz is vezethet.^{1,2}

A LAL-D pontos előfordulása nem teljesen ismert az aluldiagnosztizáltsága miatt. Előfordulása a különböző etnikumokban és földrajzi helyeken rendkívül eltérő, a LAL-D prevalenciáját a kaukázusi és hispán populációkban 1:130 000-re becsülik.^{2,4}

LAL-D gyanúja esetén a diagnózis felállítását elsősorban a szárított vércsepp minta (DBS – dried blood spot) segítségével mérhető LAL aktivitás adja meg. Amennyiben enzimaktivitás nem detektálható, vagy normálérték alatti, a LAL-D diagnózisa kimondható. A diagnózis megerősítése céljából LIPA gén szekvenálás végezhető, mely a későbbiekben akár további prognosztikai információkkal is szolgálhat.^{1,3}

Páciens továbbirányítása:

- **Emelkedett transzamináz értékek, diszlipidémia, hepatomegália és kóros májbiopszia eredmény esetén gyermek- és felnőttkorban is érdemes klinikai centrumokba vagy megyei kórházakba irányítani a betegeket további vizsgálatokra és differenciáldiagnózisa.**
- **A genetikai háttér tisztázása klinikai genetikai központokban történik.**



A nem specifikus tünetek és a ritka előfordulás miatt a LAL-D diagnózisának felállítása nagy kihívást jelent és gyakran késlekedhet.

Az utóbbi években elérhető enzimpótló kezelés hatására csökken a máj zsírtartalma, a szérumszintje, a HDL-koleszterinszint emelkedik, és gyermekkorban a növekedésre is pozitív hatással van.⁵

Forrás:

1. Vajda D. et al, Lizoszomális savanyú lipáz deficiencia; Gyermekgyógyászat 2019. 70.évf. 4.szám

2. Bernstein D.L. Et al, Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease, J. Hepatol. 58; 6. 1230-1243, 2013.

3. Reiner Z. et al. Lysosomal acid lipase deficiency – An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction, Atherosclerosis 235; 1. 21-30, 2014.

4. Scott S.A et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA85JM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups, Hepatology 58; 3. 958-965, 2013.

5. Burton B.K. Et al, A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency, N. Engl. J. Med., 373; 11. 1010-1020, 2015.

MPS-I (MUCOPOLISZACHARIDOSIS-I)

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: *Hurler/Scheie szindróma*



Betegség tünetei, jelei

MPS-I-ben a gyermekek kezdeti zavartalan fejlődése hirtelen lelassul, mentális és testi tünetek jelennek meg. Az első tünetek között leggyakoribbak az ízületek mozgáskorlátozottsága, a kéz kisízületeinek kontraktúrája, köldök-vagy lágyéksérv. Gyakoriak a felső-és alsó légúti fertőzések, corneahomály alakulhat ki, az MPS-I-re jellemző arcvonások, kardiális érintettség, de akár hepatosplenomegália és idegrendszeri fejlődési zavar is nehezítheti a differenciáldiagnosztikát.¹



Betegség leírása

MPS-I autoszomális recesszív úton öröklődő anyagcserebetegség. Az α -L-iduronidáz enzim működése a normál szint alatti, ezért a lizoszómákban felhalmozódó glukózaminoglikánok idővel változatos megjelenésű többszervi károsodást okozhatnak. A maradék enzimaktivitás mértékétől függően a betegség megjelenési formája lehet nagyon súlyos (Hurler-szindróma) és lehet enyhe (Scheie-szindróma) valamint ismeretes Hurler-Scheie-szindróma (MPS I-H/S), amely tüneteit tekintve átmenetet jelent a két másik típus között.

A heterogén klinikai kép miatt a betegség diagnosztizálása kellő gyakorlatot és komplex látásmódot igényel. Jelenleg oki terápiák, mint pl. az enzimpótlás, illetve a hematopoeticus őssejt transzplantáció állnak rendelkezésre, amelyek alkalmazásával a betegek életkilátása, életminősége javítható.¹

Forrás:
1. Baronio F, Zucchini S, Zulian F, Salerno M, Parini R, Cattoni A. et al. Proposal of an Algorithm to Early Detect Attenuated Type I Mucopolysaccharidosis (MPSI) among Children with Growth Abnormalities. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(1):97.1. Baronio F, Zucchini S, Zulian F, Salerno M, Parini R, Cattoni A. et al. Proposal of an Algorithm to Early Detect Attenuated Type I Mucopolysaccharidosis (MPSI) among Children with Growth Abnormalities. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(1):97.



MPS-I

Páciens továbbirányítása

- Az MPS-I speciális tünetegyüttese miatt hazánkban a gyermek-betegek kivizsgálása és komplex gondozása Budapesten a Heim Pál kórházban történik.
- Az őssejttranszplantációt és utánkövetést pedig a Dél-Pesti Centrumkórházban végzik.



MYASTHENIA GRAVIS

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **MG**



Betegség tünetei, jelei

A MG fenotípus és patogenezis szempontjából heterogén betegség. A kezdeti életkor gyermek-kortól a késő felnőttkorig változó, a leggyakoribb a fiatalabb felnőtt nőknél és az idősebb férfiaknál. A MG diagnózisa típusos esetben sokszor a kórtörténet és a klinikai tünetek alapján felállítható.

Klinikai tünetek:

- Oculo-pharyngealis tünetekkel (fluktuáló diplopia és/vagy ptosis, nyelészavar, beszédzavar)
- Sceletális izomzat gyengesége, fáradékonysága
- légzőizomzat és rekeszizomzat érintettsége, súlyos szövődmény lehet a légzészavar vagy myastheniás krízis.²



Betegség leírása

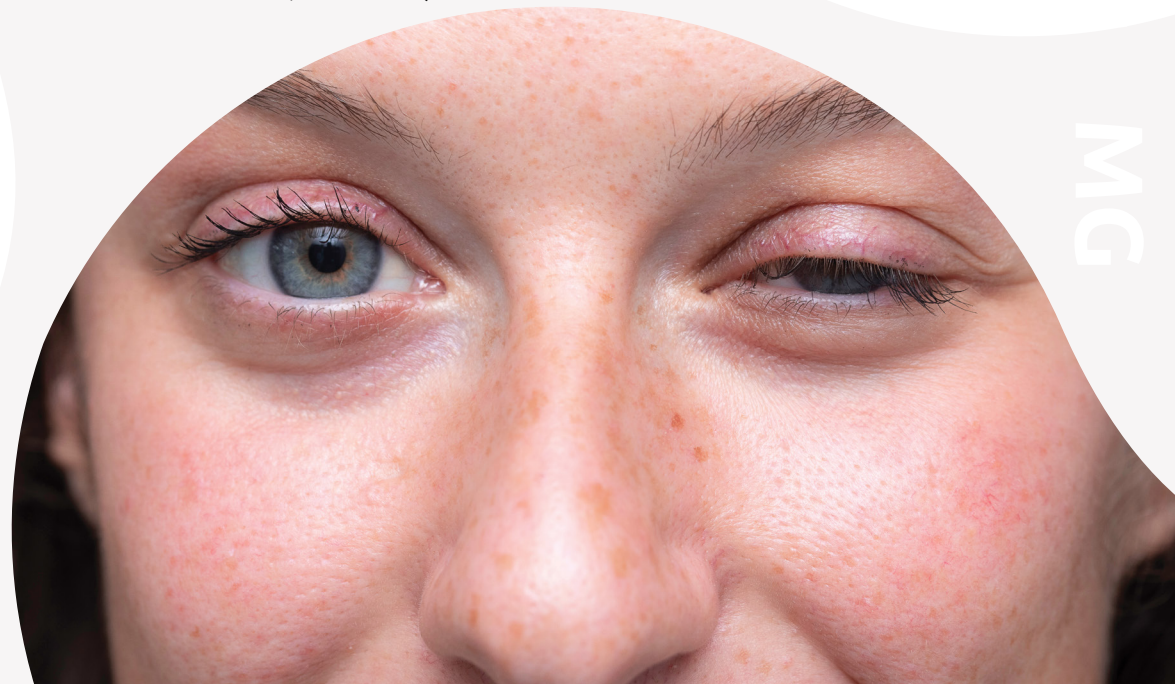
A myasthenia gravis egy ritka, krónikus, változó lefolyású betegség amely neuromuszkuláris károsodással és morfológiai elváltozásokkal jár. A betegség fő megnyilvánulása az izomgyengeség, amely az ismételt izommunka során jellemzően súlyosbodik. Az izomerő jellemzően reggel a legjobb és később a nap folyamán egyre kifejezettebben gyengébb lesz.¹ A szem körüli izmok gyakran érintettek, általában asszimmetrikusak és jellegzetes korai tünetként a felső szemhéjak lelógása (ptosis) és kettőslátás figyelhető meg.¹ A légzőizomzat is potenciálisan érintett lehet, ez a szövődmény a betegek 15%-nál előforduló myastheniás krízis.

Az autoimmun myasthenia egy ellenanyag mediált kórkép, amelyben leggyakrabban a neuromuszkuláris junctionban elhelyezkedő AchR ellen termelődő, IgG1 típusú, komplementet aktiváló ellenanyagok jelenléte mutatható ki a betegek mintegy 85%-nál.²

A betegség incidenciája az utóbbi 5-10 év epidemiológiai vizsgálatai szerint akár 29/1 000 000/év is lehet, a prevalencia 100-350/1 000 000 körül van.²

A betegség kezdetén hosszabb spontán tüneti remissziók is előfordulhatnak. Leggyakrabban (70–80%-ban) oculo-pharyngealis tünetekkel kezdődik (fluktuáló diplopia és/vagy ptosis, nyelészavar, beszédzavar), az ocularis tünetek lehetnek fél- vagy kétoldaliak, jellemzően asszimmetrikusak. Nem ritka a tisztán ocularis kezdet, majd a tünetek a későbbiekben (85%-ban két éven belül) generalizálódnak.²

Myastheniás krízis a betegek 15–20%-ánál alakul ki valamikor a kórlefordulás során, leggyakrabban a betegség első 2-3 évében, mortalitása az irodalmi adatok szerint változó, 3–18% a prognosztikai faktoroktól függően (az első krízis epizódé alacsonyabb, ismétlődő krízisek esetén azonban drámaian emelkedik, 29% is lehet).²



MG

Páciens továbbirányítása:



Neurológiai centrumok felé

A részletes kivizsgálás és a pontos diagnózis megállapítása, valamint a terápia választásának céljából javasolt a beteget a myasthenia gravis ellátásában tapasztalt Neurológiai Klinikára/Centrumba küldeni.

Források:

1. Gilhus N E, Disease Primers 2019; 5:30

2. Rózsa Cs, Orvostovábbképző Szemle 2022;36-49.

NEUROFIBROMATÓZIS

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **von Recklinghausen-kór, NF1, 1-es típusú neurofibromatózis**



Betegség tünetei, jelei^{1,2}

A betegséget az idegrostokat körülvevő kötőszöveti sejtek túlbujánzása okozza. A klinikai tünetek rendkívül változatosak; az érinnett idegrostoktól függenek, az általa ellátott területen működészavart okozva. A bőr alatt tapintható csomók, az ún. neurofibromák mellett testszerte változó méretű és megjelenésű tejescávészínű („café-au-lait”) foltok uralják a klinikai képet. A bőrtünetek és a szemben észlelhető sárgásbarna pigmentet tartalmazó ún. Lisch-csomók előfordulása és száma az életkor előrehaladtával változik. Neurofibromák kialakulhatnak a gerincvelői hátsó gyökök ganglionjaiban, melyek kifejezetten veszélyessé válhatnak, ha gerincvelői kompressziót okoznak. A perifériás idegek mentén lévő neurofibroma általi nyomás esetén a fiziológias működés zavara észlelhető. Emellett a gasztrointesztinális traktusban is megjelenhet neurofibroma vagy ganglioneurinoma. Gyermekkorban macrocephalia és alacsonynövéssel, értelmi elmaradás és neurológiai tünetek is részei lehetnek a fenotípusos spektrumnak, illetve csontrendszeri érintettség is kialakulhat. A neurofibromin fehérje kóros működése testszerte, különböző jó- és rosszindulatú hamartomák kialakulására hajlamosít. A megbetegedés központi idegrendszeri manifesztációjaként leggyakrabban optikus glióma jelentkezik; a betegek 15-20%-ában fordul elő, leginkább 10 éves kor alatt, ezért gyermekkorban szemészeti vizsgálat szükséges. Ritkábban rosszindulatú neopláziák is előfordulhatnak az agyban illetve a gerincvelőben.

A plexiform neurofibromák szövettanilag jóindulatú tumorok, azonban elhelyezkedéstől és növekedési ütemtől függően életet veszélyeztető állapotot is előidézhetnek. A betegek 25-50%-ában fordulnak elő, és közel 10%-ban rosszindulatú elfajulás jellemző. Az ideg mentén, hálószerűen növekedve, több idegtörzset és ágat is befoghatnak. Csont- és lágyrész-felszaporodással társulnak, amelyek növekedési rátája előre nem jelezhető. Az NF1 kórsémje a tünetek alapján az ún. Riccardi-kritériumok közül kettő vagy annál több fennállása esetén is felállítható.³ A pontos diagnózishoz javasolt a kiegészítő genetikai vizsgálat, így a genetikai eltérés típusának ismerete is segíti a kezelést.

I. típusú neurofibromatózis diagnosztikai ismérvei (Riccardi-kritériumok):^{1,3}

- 6 vagy több, a test mindkét oldalán elhelyezkedő tejescávé foltok („café au lait” foltok), amelyek átmérője pubertás előtt meghaladja az 5 mm-t, serdülést követően 15 mm-nél nagyobbak
- A test mindkét oldalán az axilláris és/vagy inguinális régióban elhelyezkedő szeplők
- Két vagy több neurofibroma, illetve egy vagy több plexiform neurofibroma
- Kettő vagy több íriszhamartóma (Lisch-csomó), VAGY kettő vagy több choroidális rendellenesség
- Opticus glióma
- Csontelváltozások: sphenoid diszplázia vagy a hosszú csöves csontok (pl. tibia) kortexének megvastagodása pseudoartrózissal vagy anélkül
- Patogén NF1 variáns meglétének igazolása
- NF1 családi halmozódása (elsőfokú rokonok – szülő, testvér vagy utód)



Betegség leírása^{1,2}

A neurofibromatózis a neurokután szindrómák közé tartozó **autoszomális, dominánsan öröklődő, genetikai megbetegedés**. A bőr és a bőr alatti nodulusok megjelenésével, és azok perifériás idegekhez történő kapcsolódásával jellemezhető úgynevezett RASopátiás kórkép.

A leggyakrabban előforduló forma az I-es típusú neurofibromatózis, amely **3000-4000 emberből 1-nél jelentkezik**. A kórkép kialakulásáért a 17-es kromoszómán elhelyezkedő NF1 gént eltérése felelős. A gén által kódolt fehérje, a neurofibromin, amely a sejtciklus szabályozása révén neopláziák kialakulását hivatott megakadályozni. Kóros működés esetén negatívan befolyásolja a celluláris onkogének működését és a sejtek növekedését.

Az NF1 gén patogén variációja következtében vagy elmarad a neurofibromin szintézise, vagy csökkent biológiai aktivitású fehérje képződik, amely a RAS jelátviteli útvonal folyamatos aktivitása miatt túlzott sejtprolifерációhoz vezet. A gén különböző helyén létrejövő mutációk eltérő fenotípusú kórkép kialakulásához vezethetnek.

Az NF1 kórlefolyására a lassú, de folyamatos súlyosbodás jellemző. A tüneteket okozó csomók időben történő eltávolítása esetén megfelelő életminőség várható, azonban a beavatkozást gyakran limitálja az elváltozások száma és elhelyezkedése. Különösen igaz ez a nagyméretű és folyamatosan növekvő, komplex anatómiai struktúrákat magába foglaló plexiform neurofibromára. Amennyiben sebési úton az eltávolítás nem lehetséges, de súlyos másodlagos következmények megjelenését észleljük, egyéb kezelési mód (pl. gyógyszeres, életfunkciókat biztosító további invazív és nem invazív beavatkozások, kiegészítő támogató terápia) alkalmazása indokolt.

Páciens továbbirányítása:

Magyarországon a neurofibromatózis térfoglaló folyamatainak kezelésében és a malignizáció monitorozásában az egyetemi centrumok és megyei kórházak gyermek-onkológiai részlegei rendelkeznek kellő tapasztalattal, ugyanakkor a változatos szisztémás tünetek számos szakma bevonását indokolják (ld. lent). A genetikai vizsgálat genetikai központokban történik.



Az NF1 gyermekkortól egész életen át tartó állapot, amely folyamatos megfigyelést igényel.

A tünetek egyénenként nagyon eltérőek lehetnek. A korai felismerése fontos a szövődmények elkerülése és az életminőség megtartása érdekében, ezért jelentős, hogy már az alapellátásban gondoljanak erre a ritka betegségre. A diagnózis után a gondozásban elengedhetetlen a **multi-diszciplináris csapatmunka**. Genetikus, bőrgyógyász, neurológus, szemész, radiológus, ortopéd szakorvos mellett szükség esetén sebész, idegsebész, endokrinológus bevonása is szükséges.

A plexiform neurofibromák követése és kezelése miatt javasolt onkológiai centrumba irányítani a betegeket.

Forrás:

Brückner E. et al. Klinikai ajánlások az NF1-betegek kezeléséhez Gyermekonkológia XXI. évfolyam 4. szám

Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2009; 61(1): 1-14

Legius E, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation Genet Med. 2021; 23(8): 1506-1513

NEUROMIELITISZ OPTIKA SPEKTRUM BETEGSÉG

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **NMOSD**

(**Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder**), **Devic-kór**



Betegség tünetei, jelei

1. Hirtelen fellépő látóideggyulladás, amely gyakran súlyos és kétoldali lehet¹
2. Keresztirányú gerincvelőgyulladás, (kísérhetik paroxizmális tónusos görcsök, viszketés vagy fájdalom¹, illetve a végtagok gyengeségével vagy akár a bénulásával járhat²)
3. Area postrema szindróma, (makacs csuklás, hányinger vagy hányás¹)
4. Agyi tünetek (agytörzs szindróma)

Az elsőként megjelenő tünetet az esetek 60%-ban egy éven belül, az esetek 90%-ban három éven belül követi a második relapszus, de a kettő között akár évtizedek is eltelhetnek. Az is előfordulhat hogy a kétféle tünet közül csak az egyik jelenik meg ismétlődően egymás után.²



Betegség leírása

A neuromielitisz optica spektrum betegség a központi idegrendszer ritka, súlyos, complement-mediált autoimmun gyulladásos betegsége, amelyet a látóideget és/vagy a gerincvelőt pusztító és előre nem látható rohamai (relapszusai) jellemeznek, és amelyek visszafordíthatatlan és azonnali károsodást okozhatnak. A betegségről korábban nagyon kevés információ állt rendelkezésre, és mivel megjelenésében hasonlított a szklerózis multiplexhez ezért tévesen az SM egyik típusának tartották.² Az NMOSD jellemzője a látóideg-gyulladás és a hosszú kiterjedésű gerincvelő-gyulladás, patológiai alapja az asztriciták megbetegedése és nem a demielinizáció.² A két immunmediált központi idegrendszeri betegség elkülönítése fontos, mert az SM bizonyos terápiái nemhogy nem segítettek az NMOSD okozta tüneteken, de rontották is azokat.² A betegséget többségében az aquaporin 4 (AQP4) elleni patogén szérum IgG antitest (AQP4-ab) okozza.¹ Előfordulása akár kilencszer gyakoribb lehet a nőknél mint a férfiaknál³, a magyar populációban a férfi:nő arány 1:7.2 A prevalenciára vonatkozó adatok 0,5 és 10/100.000-re tehetőek, a hazai adatokban az életkorra standardizált előfordulási arány 1,87/100 000, az incidencia pedig 1,2/100 000-re tehető².

A relapszáló forma gyakoribb (90%), mint a monofázisos és a későbbi tünetkezdést rosszabb prognózissal jár, mortalitása 7 és 30% közé tehető. A betegség gyakran szövődik más ellenanyag-mediált immunbetegséggel, például szisztémás lupus erythematosusszal, Sjögren-szindrómával vagy myasthenia gravisszal.²

A neuromielitisz optikában szenvedő betegek 80-90%-ánál inkább visszatérő látóideg- és gerincvelőgyulladásos epizódok jelentkeznek. A relapszusok a betegek 60%-ban 1 éven belül, 90%-ban pedig 3 éven belül jelentkeznek. A monofázisos neuromielitisz optikát nehéz diagnosztizálni, mert a relapszusok évtizedekkel később is jelentkezhetnek.³ A neuromielitisz optica legtöbb relapszusa tovább romlik több napig, majd lassan, hetekkel vagy hónapokkal később kezd javulni a klinikai visszaesés után.³ A felépülés azonban általában nem lesz teljes és a betegek állapota a korai, egyre romló rokkantság felé halad.³ A betegség megjelenésétől 5 éven belül a betegek több mint 50%-nál kialakul az egy vagy mindkét oldali vakság.³ Rosszabb prognózis előrejelzői lehetnek az első 2 éven belül előforduló relapszusok számai, az első roham súlyossága és az esetlegesen kialakuló lupus erythematosus vagy a kapcsolódó nem szervspecifikus autoimmun rendellenességek.³



NMOSD

Páciens továbbirányítása: Neurológiai Centrumok felé
Kivizsgálás és pontos dignózis megállapítása céljából a betegeket a
képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok elvégzésének lehetőségével
rendelkező Neurológiai Klinikákra és Centrumokra javasolt küldeni.



Forrás:

1. Contentti E.C and Correale J, Journal of Neuroinflammation 2021;16;18(1):208

2. Rajda C. és Sirok Z, Orvostovábbképző Szemle 2021; Nov 25.

3. Wingerchuck M D, Lancet Neurology 2007;805-815

NÖVEKEDÉSI HORMON ELÉGTELENSÉG

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **GHD= Growth Hormone Deficiency**



Betegség tünetei, jelei¹⁻⁴

A növekedést számos tényező, így genetikai, endokrinológiai és környezeti hatások befolyásolják. A növekedés a fejlődés velejárója, folyamatát a gyermekorvos rendszeresen ellenőrzi az ún. **percentilis növekedési görbe** alapján, amely a kor és nem szerinti testsúly és testmagasság statisztikai megoszlását mutatja. A növekedés nem mindig egyenletes, és még családon belül is előfordul, hogy eltérő magasságúak a gyermekek. Azonban normális növekedés esetén az idő és a magasság arányának ugyanazon tartományban kell maradnia. Amennyiben a gyermek testsúlya vagy testhossza a percentilis ábrán a 10-es és a 90-es érték közé esik, akkor fejlettsége megfelelő¹. **Amennyiben az értékek ez alatt vagy felett helyezkednek el, további orvosi vizsgálat szükséges az okok felderítéséhez.**

A növekedési hormon-hiány kezelés nélkül alacsony testmagassághoz, késleltetett pubertáshoz, anyagcsere-betegségekhez és további egészségügyi problémákhoz vezethet. A felnőttkori növekedési hormon-hiány többek között nagyobb testzsíraránnyal, izomgyengeséggel, csonttrikulással, megnövekedett szív- és érrendszeri kockázattal jár, amelyeken a hormon pótlása javíthat.



Betegség leírása¹⁻⁴

A gyermekkori növekedési hormon-hiány (growth hormone deficiency – GHD) etiológiája sokrétű. A kórkép számos veleszületett vagy szerzett formája ismert. Gyakoriságára vonatkozóan pontos adatok nem ismertek. Becsült gyakorisága a nemzetközi irodalom alapján 1:4000–1:10000².

Az agyalapi mirigy a koponya alján található, borsó méretű mirigy, amely számos hormon előállításáért felelős. A szomatropin – a növekedésért felelős hormon – nem megfelelő termelődése befolyásolja a test növekedését és fejlődését.

A növekedési hormon-hiány ritka betegség; **hátterében többnyire veleszületett, genetikai betegség áll** (pl.: Turner-szindróma, Prader-Willi-szindróma), de a szervezetet ért egyéb betegség (pl. agydaganat), trauma, továbbá sugárkezelés esetén később is kialakulhat. A növekedési hormon-hiány spontán is létrejöhethet, ennek hátterében **rejtett pajzsmirigy-, illetve mellékvese-problémák** is állhatnak.

A növekedési hormon-hiány nem csak gyermekbetegség lehet. Normál esetben felnőttekben is termelődik növekedési hormon, de kevesebb mennyiségben. Vannak olyan növekedési hormon-hiányos gyermekek, akiknél a számukra szükséges mennyiség nem tud termelődni, de a felnőtteknek szükséges mennyiség igen. Ebben az esetben a hosszú növekedés lezárultával a növekedési hormon-kezelés elhagyható. Abban az esetben, ha egyáltalán nincs növekedési hormon-termelés, a felnőttek is kezelésre szorulnak.

Páciens továbbirányítása¹⁻⁴:

Endokrinológiai centrumok felé



Mivel a növekedés elmaradásának sokféle oka lehet, a pontos diagnózis felállítását **többlépcsős kivizsgálás** előzi meg. Elsőként, a magasság- és testsúlymérést követően az egyéb, háttérben húzódó betegségeket zárják ki. Ezt több **speciális hormonteszt** követi, és ha két független próbában is bebizonyosodik a hormonhiány, akkor van szükség a növekedési hormon-kezelésre.

A többlépcsős folyamat biztosítja, hogy csak azok a betegek kapjanak növekedési hormont, akik számára szükséges és biztonságos. A betegség korai felismerése és kezelése esetén lehetőség van a felnőttkori normál magasság megközelítésére vagy elérésére. A gyermekek növekedésfejlődés zavarának felismerésében nagy szerepük van a védőnőknek és az alapellátást végző orvosoknak is. Hormonhiány gyanúja esetén a kivizsgálás és a betegek gondozása erre kijelölt és akkreditált endokrinológiai centrumokban, illetve genetikai okok esetén klinikai genetikai központokban történik.

Forrás:

1. Joubert K, et al. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig I. (2006), <https://www.demografia.hu/kiadvanyokonline/index.php/kutatasijelentesek/article/view/394/140>
2. Stanley T, et al. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood, Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 19(1):47–52, 2012
3. Góth M. A felnőttkori növekedési hormon-hiányról - www.endokrinologia.hu
4. Society for Endocrinology-You and your hormones: endocrine conditions. Childhood onset growth hormone deficiency



GHD

PAROXIZMÁLIS NOKTURNÁLIS HEMOGLOBINURIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK:

PNH vagy Marchiafava-Micheli szindróma



Betegség tünetei, jelei

A betegség leggyakoribb tünetei az anaemia és a fáradékonyság, mely a betegek több mint 80%-nál jelentkezik. A betegség elnevezését az egyes betegekben időszakosan jelentkező éjszakai vérfestékvizelés miatt kapta. A vizeletet a pusztuló vörösvérsejtekből felszabaduló hemoglobin festi meg, és sokszor csak ez az egyetlen panasz, de a jelek és tünetek más kombinációja is utalhat paroxizmális nokturnális hemoglobinuriára (PNH), jellemzően a következők (előfordulási gyakorisággal):

- Fáradtság (80%)¹
- Anaemia (88-94%)⁷
- Légzési nehézség (64%)¹
- Hasi fájdalom (44%)¹
- Mellkasi fájdalom (33%)¹
- Dysphagia (24%)¹
- Haemoglobinuria (62%)¹
- Erektiles diszfunkció (38%)^{1,3}
- Pulmonális hipertónia (47%)²
- Trombózis (16-46%)⁴⁻⁶

Ritka, (az incidencia 1-1,5 eset/ millióra becsült)⁸ krónikus, változatos lefolyású betegség, amely elsősorban 30-50 év közötti felnőtteknél fordul elő, de ismertek gyermekkori és időskori esetek is. A betegségben többféle vörösvérsejten lévő defektus hatására a vörösvérsejtek fokozottabban kötik a komplementet és könnyen esnek szét a vérpályán belül, így következik be a hemoglobinürítés. Ezek a betegek hajlamosak trombózisra, különösen a hasi és a máj (Budd-Chiari-szindróma, melyben a máj vénás keringésében egy vérrög képez akadályt), agyi, valamint más zsigeri erek trombózisára. A trombózis a vénás rendszerben következik be, akár végzetes kimenetelű is lehet.



Betegség leírása

A PNH alattomos és krónikus lefolyású betegség, átlagos túlélési ideje körülbelül 10,3 év.⁹ A halálozás a hemolízis, a csontvelő elégtelenség és a thrombophilia változó megnyilvánulásától függ, amelyek meghatározzák a betegség súlyosságát és klinikai lefolyását. A halált olyan szövődmények okozzák mint a vérrögződés vagy a vérzés.⁹



PNH

Páciens továbbirányítása:

Belgyógyászati Klinika, Hematológiai centrumok felé



Forrás:

1. Schrezenmeier H, et al. Haematologica. 2014; 99:922-929.
2. Hill A, et al. Br J Haematol. 2010;149(3):414-425.
3. Schrezenmeier H, et al. Haematologica. 2014;99(suppl): S2. doi:10.3324/haematol.2013.093161.
4. Jang JH, et al. J Korean Med Sci. 2016;31(2):214-221.
5. de Latour RP, et al. Blood. 2008;112(8):3099-3106.
6. Loschi M, et al. Am J Hematol. 2016;91(4):366-370.
7. Nishimura JI, et al. Medicine. 2004;83(3):193-207.
8. Socie G, et al. Intern. Med. J. 2016;46,1044-1053.
9. Jun Ho Jang, et al. J Korean Med Sci 2016;31: 214-221.

POMPE-KÓR

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK:

II-es típusú glikogéntárolási betegség, savi maltáz deficiencia, alfa-alglukozidáz hiány



Betegség tünetei, jelei

A klinikai megjelenési formákat tekintve két nagy betegcsoportot különböztetünk meg:

Csecsemőkori kezdetű Pompe-kór (Infantile Onset Pompe disease), amelyen belül a klasszikus forma esetén súlyosabbak a tünetek. Ebben az esetben a saját alfa-alglukozidáz enzim aktivitási szintje a normál tartomány 1%-ánál alacsonyabb vagy egyáltalán nincs. A tünetek jellemzően 1 éves kor előtt jelentkeznek, elsősorban kardiális tünetek, mint pl. cardiomyopathia, cardiomegalia, de gyorsan romló vázizomtünetekkel is szembesülünk mint pl a hypotonia, kifejezett gyengeség, floppy baby, valamint megjelenik a légzésszavar is, ami légzéstámogatás alkalmazását igényelheti. A fentiekhez további tünetek is társulhatnak: macroglossia, hepatomegalia, mozgásfejlődés késése. Kezelés nélkül csak a gyermekek alig pár százaléka éri meg az egyéves kort, a halált csaknem minden esetben légzési- és keringési elégtelenség okozza.²

A nem klasszikus forma esetén döntően a gyermek első két életévében jelentkezhetnek az első tünetek, pl. cardiomyopathia vagy hypotonia, de akár légzési elégtelenség is kialakulhat. Utóbbi esetében már kora gyermekkorban szükség lehet légzéstámogatásra.¹

A késői kezdetű Pompe-kór (Late Onset Pompe Disease) tünetei 1 éves kor után bármikor jelentkezhetnek. Ebben az esetben a saját alfa-alglukozidáz enzimszint a normál tartomány 1-40%-a közötti értéket mutat. A kardiális érintettség ritka, sokkal jellemzőbb a mozgást érintő elváltozások és a légzőrendszer károsodása. Általános jellemző lehet a végtagövi-és adott esetben vállövi izmok gyengesége, a Trendelenburg-járás, scapula alata, lumbalis hyperlordosis, scoliosis. A betegeknek nehézkes a székéből történő felállás, lépcsőzés közben kapaszkodniuk kell, egyre kisebb távot képesek gyalog megtenni. A diaphragma gyengesége miatt csökken a légzéskapacitás, fáradtság, aluszékonyság, nappali álomosság jelentkezhet.¹



Betegség leírása

A Pompe-kór lizoszómális tárolási betegség, amely autoszom recesszív úton öröklődik. Az alglukozidáz enzim szerepe a glikogén glükózzá történő kémiai átalakulási folyamat katalizálása.

Az enzim hiánya vagy csökkent működése miatt a lizoszómákban tárolt glikogén felszaporodik és idővel a sejt struktúrája és funkciója károsodik. A fent említett tünetek számos egyéb mozgásszervi betegségre is jellemzőek ezért a megfelelő diagnózis több évet is késhet. Fontos a fizikális vizsgálat és a laborparaméter eltérések (emelkedett CK, GOT, GPT) ellenőrzése.^{1,2} Az enzim működés hiánya egyszerű vércsepp tesztel kimutatható.



Páciens továbbirányítása:

Magyarországon az egyetemi centrumok, megyei kórházak neurológiai osztályai és szakrendelése rendelkeznek kellő tapasztalattal diagnózis felállításához. A diagnózis csak pozitív genetikai vizsgálati eredmény alapján mondható ki.



POMPE

Forrás:

1. Grosz Zoltán: Egy kezelhető izombetegség: Pompe-kór, Immunológiai Szemle X. évf. 4. szám, 2018 december, 5-10 old.

2. Merő G, Elmont B, Németh Gy, Harmath V, Gárdos L, Balku E, Dezsőfi A: Csecsemőkori Pompe-kór, Gyermekgyógyászat 2020; 71.évf. 6. szám, 391-397 old.

SPINALIS IZOMATRÓFIA, GERINCVELŐI IZOMSORVADÁS

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: **SMA**



Betegség tünetei, jelei

- Szimmetrikus, progresszív, proximális **izomgyengeség**, amely az alsóvégtagokon kifejezettebb
- **Renyhe mélyreflexek**, izületi kontraktúrák
- **Scoliosis** (kyphosis, lordosis is előfordulhat)
- Nyelő- és légzőizom érintettség miatt **nyelési nehézség**, légzéstámogatási igény
- Az SMA altípusától (SMA 1-2-3-4) függően **csecsemőkorban a kezdeti mozgásfejlődés elmaradása** (hypotonia) vagy a fejlődést, készségek elsajátítását követően stagnálás és hanyatlás következik be. A motoros készségek elvesztése a betegség korai szakaszában a leggyorsabb.
- **Felnőttkorban** jelentkező tünetek: megőrzött járóképesség mellett jelentkező kifejezett **fáradékonyság**, **tremor**, **izomsorvadás**, izomgörcsök, kezek izomerejének elvesztése, légzésfunkció romlása^{1,2}



Betegség leírása

Előfordulása: 1-2 beteg/100.000 lakos, új betegek száma 8-10 beteg/100.000 élveszületés/év. Autoszomális recesszív öröklődésű, progresszív neuromuscularis betegség. Az esetek 95%-ában az 5. kromoszómán található SMN1 (survival motor neuron) gén biallélikus deléciója áll fenn, ami az SMN fehérje hiányához vezet. Az SMN fehérje hiánya a gerincvelői motoneuronok pusztulásához és következményes izomatrófiához vezet.¹

Forrás:

1. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews 2000 Feb 24 [Updated 2020 Dec 3].

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352>

SMA

Páciens továbbirányítása:

Neuromuscularis Centrumba

Centrumok:

- Semmelweis Egyetem
- Magyarországi Református Egyház Bethesda Kórház Gyermekkórháza
- Pécsi Tudományegyetem
- Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
- Szegedi Tudományegyetem
- Országos Mentális Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet
- Debreceni Egyetem



SZERZETT AUTOIMMUN TROMBOTIKUS TROMBOCITOPÉNIÁS PURPURA¹

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK:

iTTP, Antitestes TTP, Moschowitz-szindróma



Betegség tünetei, jelei

Változatos, szervkárosodásra utaló tünetek/jelek, leggyakrabban:

- neurológiai eltérések, gyakran intermittáló jelleggel (stroke-ra utaló jelek, bénulás, tudatzavar, görcsroham)
- miokardiális iszkémia jelei (mellkasi fájdalom, EKG eltérések, akár miokardiális infarktus)
- veseérintettség jelei (de a kreatinin az esetek többségében <200 umol/L),
- a patomechanizmusból adódóan egyéb szervek károsodásának lehetséges klinikai jelei.

Laboratóriumi vizsgálatokban:

- trombocitopénia
- mikroangiopátiás hemolitikus anémia (MAHA) jelei, (anémia, emelkedett LDH, emelkedett indirekt bilirubin, kenetben fragmentociták/szicociták).



Betegség leírása

A vérалvadási rendszer aktiválódása során a vérlemezék a von Willebrand faktorhoz (vWF) kapcsolódnak, ezáltal az érsérülést elzáró trombuszt alkotnak. Fiziológiásan a trombus kóros növekedésének az ADAMTS 13 („a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats member 13”) enzim szab gátat, enzimatikusan kisebb darabokra hasítva a trombuszt, megakadályozva az eret elzáró trombusnövekedést.

iTTP-ben ellenanyagok, antitestek termelődnek az ADAMTS 13 ellen, emiatt az éren belül kontrollálatlan trombusnövekedés indul meg, ultranagy vWF molekulák és vérlemezék részvételével. Ennek klinikai következménye a lényegében bármely szervben, de elsősorban agyban, szívben, vesében kialakuló artériás érelzáródás, következményes iszkémiával, gyakran irreverzibilis szervkárosodással.

A szervkárosodás mértéke az elzárt ér ellátási területének nagyságától függ, lehet több szervet érintő károsodás is. A trombusnövekedés elhasználja a vérlemezékét, ez trombocitopéniához, valamint a trombus vörösvértesteket mechanikusan károsító volta miatt mikroangiopátiás hemolitikus anémiához (MAHA), fragmentocitózishoz (szicocitózis) vezet. Kezeletlenül az állapot rövid távú mortalitása 90% feletti, emiatt azonnali adekvát ellátásra van szükség, amellyel a tartós szervkárosodás mérsékelhető, legjobb esetben elkerülhető.

Páciens továbbirányítása

- Rohamkocsival Aferezis központtal rendelkező és iTTP kezelésében jártas **Hematológiai Centrumba**,
- amennyiben ez rövid időn belül nem lehetséges, a legközelebbi **intenzív terápiás osztályra, vagy sürgősségi osztályra**, ahol mobil aferezis történhet,
- majd a beteg állapotának stabilizálása után mielőbb az **Aferezis központtal rendelkező Hematológiai Centrumok** egyikébe.

Az időfaktor a betegség esetében nagyon lényeges.



Forrás:

1. Egészségügyi szakmai irányelv – A thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) kezeléséről Orvosi Hetilap 2017. 158. Évfolyam Supplemmentum 2, 1-44.
2. Sadler JE Blood, 2008 Jul 1;112(1) 11-18.
3. Joly BS et al, Blood, 2017 May 25; 129(21): 2836-2846.

iTTP



SZERZETT HEMOFÍLIA

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK: –



Betegség tünetei, jelei^{1,2}

Szerzett hemofília jellemzően kiterjedt szubkután vérzésekkel (az esetek 80%-a) vagy egyéb lágyrész- és nyálkahártya vérzéssel jelentkezik (pl. izomvérzés, vérzés a húgyutakban, szülés utáni vérzés, egyéb nyálkahártya vérzések). A betegség kapcsán az invazív beavatkozások utáni súlyos vérzés szinte elkerülhetetlen. Fatális vérzés az esetek 9-22%-ban fordul elő.¹

A szerzett hemofília a férfiakat és a nőket egyaránt érinti, minden korosztályban előfordulhat, de jóval gyakoribb az időseknél. A betegek átlag életkora 70 év feletti. A betegség az esetek felében idiopátiás, de 30-50%-ban összefüggésben állhat valamilyen társbetegséggel (autoimmun betegség vagy rosszindulatú daganat). A szerzett hemofília 5%-a terhességhez kapcsolódhat, a szülést követő első évben fordulhat elő.²



Betegség leírása^{1,2,3}

A szerzett hemofília egy spontán előforduló autoimmun betegség, amelyben a korábban normális hemosztázissal rendelkező betegben specifikus antitestek jönnek létre a saját véralvadási faktoraikkal szemben. Az autoantitestek bármely alvadási faktor ellen kialakulhatnak, de a FVIII elleni inhibitorok, amik a szerzett hemofília A-hoz vezetnek (AHA) a leggyakoribbak.³

Szerzett hemofília kezelésénél az első cél a vérzés megállítása és a vérzést kiváltó sérülések megelőzése. A diagnózis megerősítése utáni cél pedig az inhibitor eradikálása immunszuppresszív terápiával, amit ebben a kezelésben gyakorlott hemofília központban kell végezni. Megfelelő kezelés esetén ezek a betegek meggyógyulnak, de rendszeres követésük szükséges, mert relapszusok előfordulhatnak.²



Forrás, szerzői jog: Collins et al. BMC Research Notes 2010, 3:161

Páciens továbbirányítása:

Szerzett hemofília kezelésben gyakorlott hemofília kezelő centrumokba:

- Észak-Pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Országos Haemophilia Központ és Haemostasis Szakrendelés
- Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Hematológiai és Össejttranszplantációs Osztály
- Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika
- Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I.sz. Belgyógyászati Klinika



Forrás:

1. Collins et al. BMC Research Notes 2010, 3:161

2. Tiede et al, Haemophilia. 2020;00:1-9.

3. Franchini M, et al. Semin Thromb Hemost 2012;38:447-53.

Rövidítések: aPTT – aktivált parciális tromboplastin idő, PT (protrombin idő)

TRANSZTIRETIN AMILOIDÓZIS

EGYÉB MEGNEVEZÉSEK, RÖVIDÍTÉSEK:

ATTR amiloidózis= transztiretin amiloidózis



Betegség tünetei, jelei¹⁻⁹

Szívproblémák, idegfájdalmak, gyomorbélrendszeri panaszok. Ezek a tünetek számos betegségre utalhatnak, azonban a tünetek megjelenése egy ritka és életveszélyes betegséget is jelezhet, a transztiretin amiloidózist. Az ATTR amiloidózisnak sokféle klinikai tünete lehet: a környéki idegkárosodáson és a szívelégtelenségen túl a betegség a központi idegrendszert, a vesét, a szemet, valamint a gyomor- és bélrendszert is érintheti. A transztiretin amiloid polineuropátia (ATTR-PN) örökletes eredetű, több ideg károsodásával (polineuropátia, PN) jár, és már 50 év körül jelentkezhetnek a tünetek.^{2,3} A transztiretin amiloid kardiomiopátia (ATTR-CM), esetében az amiloid szálak elsősorban a szívizomban rakódnak le, amely szívelégtelenséghez, végső soron halálhoz vezet. A tünetek gyakran hasonlítanak más szívbetegség tüneteire, pl.: egyéb szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, egyéb szívritmuszavarok, ezért az ATTR-CM gyakran csak a tünetek súlyossá válása után kerül diagnosztizálásra.^{1,5}



Betegség leírása¹⁻⁹

Az amiloidózisok hátterében örökletes vagy szerzett okok miatt a szervezetben egyes fehérjék rendellenes változatai termelődhetnek. Ezek a kóros fehérjék összecsapzódnak ún. amiloid fibrinszállakká és lerakódnak a különböző szervekben és szövetekben ezáltal súlyos egészségügyi problémák és életveszélyes szervi károsodások alakulhatnak ki¹. Az amiloidózisnak az adott fehérjétől függően körülbelül 30 típusa ismert, a kezelése típustól függően eltérő, ezért a helyes és mielőbbi diagnózis felállítása rendkívül fontos.⁹

Az amiloidózis egyik leggyakoribb formája a transztiretin amiloidózis (ATTR amiloidózis). A betegség oka, hogy a tetramer szerkezetű transztiretin (TTR) fehérje instabillá válik, monomerekre esik szét, majd amiloid szállakká aggregálódva lerakódik a különböző szervekben.

Két típusa ismert: az örökletes (hereditár, hATTR) és a szerzett vagy vad típus (wtATTR – wild-type).

Az örökletes formának 3 megjelenési formája van:

1. transztiretin amiloid polineuropátia (ATTR-PN),
2. transztiretin amiloid kardiomiopátia (ATTR-CM) és a
3. a vegyes forma, ahol idegi és szívelégtelenség is van egyszerre.⁹

A hATTR amiloidózisban a TTR-gén mutációja okozza a transztiretin fehérje szétesését. A TTR-gén mutációjának eddig több mint 130 változata ismert^{2,3}. A wtATTR amiloidózisban a betegség oka nem ismert, idősebb korban, 70 év felett gyakoribb, főleg férfiakat érint.⁵

A kezeletlen betegeknél a tünetek megjelenésétől számított medián túlélési idő 6-12 év (mutációtól függően)³. ATTR-PN-es betegek jelentős részénél fennállhat szívmérintettség is, amely a túlélési időt jelentősen lecsökkentheti. Az ATTR-CM-ben szenvedő, kezeletlen betegek esetében, a diagnózist követően a medián túlélési idő 3,5 év⁴. Ma már az ATTR inkább aluldiagnosztizált, mint ritka betegség⁷. Fontos, hogy a polineuropátiák, szívelégtelenségek és más betegségek (vesebetegség, szembetegség, muszkuloskeletális kórképek stb.) esetén is gondoljanak a transztiretin amiloidózisra.

Páciens továbbirányítása^{3,7,9}:

Neurológiai és szívelégtelenség kardiológiai központok felé



Szisztémás betegséggént a betegek a tünetektől függően több szakterületen is jelentkezhetnek. Ahhoz, hogy a megfelelő kezelés minél hatékonyabb lehessen, nélkülözhetetlen az ATTR amiloidózis korai felismerése, ezért **kiemelten fontos a multidiszciplináris szakmai együttműködés.**

A diagnózis felállításának főbb eszközei az érintettség (polineuropátia és/vagy kardiomiopátia) függvényében: vér- és vizeletvizsgálatok, képalkotó modalitások közül a szcintigráfia nagy specificitással rendelkezik kardiális TTR amiloidózisra, emellett idegi, illetve szív ultrahang és MR, biopszia (pl. nyálmirigyből, idegszövetből, bőrből, szívizomból); elektrofiziológiai vizsgálatok: elektrokardiográfia (EKG), elektromiográfia (EMG), elektroneurográfia (ENG), valamint genetikai tesztelés (örökletes típus esetén).

Szervérintettségtől, valamint a betegség stádiumától függően betegséglefolyást módosító terápiák kerültek törzskönyvezésre és zajlanak klinikai kutatások ezen a területen⁹. Kivizsgálásuk és kezelésük leginkább akkreditált neurológiai, neurogenetikai és szívelégtelenség kardiológiai központokban történik. A betegek jobb életkilátásainak elérésére fontos, hogy a betegek minél előbb eljussanak a megfelelő kivizsgálási és kezelési központokba.

Forrás:

1. Maurer MS, et al. (2016) Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Coll Cardiol 68:161-172.
2. Conceição I, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis - understanding the impact of management and disease progression. Amyloid. 2019 Sep;26(3):103-111
3. Adams D, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1:S14-26.
4. Maurer MS, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2017;135:1357-1377
5. Connors LH, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. Circulation. 2016;133(3):282-290.
6. Swiecicki PL, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid. 2015;22(2):123-131.
7. Rubin J, et al. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. Annu Rev Med. 2020;71:203-219.
8. González-Duarte A, et al. Impact of Non-Cardiac Clinicopathologic Characteristics on Survival in Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. Neurol Ther. 2020;9(1):135-149.
9. García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail. 2021;23(4):512-526. doi:10.1002/ehfj.214

Lektorálta:

Prof. Dr. Molnár Mária Judit

Intézetigazgató, Semmelweis Egyetem Genomika Medicina és Ritka Betegségek Intézete



AIPM

INNOVATÍV
GYÓGYSZERVÁRTÓK

AZ ÚJ GYÓGYSZER ÚJ ESÉLY

**1077 Budapest,
Kéthly Anna tér 1.
aipm.hu**

Jelen kiadvány kizárólag egészségügyi szakemberek számára készült.
Lezárás dátuma: 2024. 09. 10.
AIPM-2024-0001