

### روسای محترم کلیه دانشگاهها/ دانشکده های علوم پزشکی کشور

**موضوع:** ابلاغ استانداردهای خدمات به همراه راهنمای تجویز درمان بیماریهای موکوپلی ساکاریدوز درمان  
بیماریهای موکوپلی ساکاریدوز

### سلام علیکم

احتراماً، همانگونه که مطلع می‌باشید یکی از راهکارهایی که برای پیشگیری از افزایش هزینه‌های درمان و تحمیل بار اقتصادی سنگین به نظام سلامت و جامعه در کشورهای مختلف مورد توجه است، تدوین و نشر راهنماهای بالینی مبتنی بر شواهد است که به عنوان یکی از سیاست‌های برنامه تحول نظام سلامت و یکی از محورهای بسته‌های تحول و نوآوری در آموزش علوم پزشکی نیز مورد توجه می‌باشد. در همین راستا معاونت درمان تدوین محصولات دانشی را (راهنمای بالینی، استاندارد، پروتکل و ...) با اولویت خدمات پر تواتر، دارای پوشش بیمه ای، هزینه (خدمات، تجهیزات) با حضور جمعی از اساتید حوزه‌های مختلف، در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل و سیاستگذاری و برنامه‌ریزی این امر را عهده‌دار شده است. لذا در راستای اجرایی نمودن بند "ث و ج" ماده ۷۴ قانون برنامه ششم توسعه کشور و بند "ب" تبصره ۱۷ قانون بودجه سال ۱۳۹۷ کل کشور مبنی بر اجازه تجویز خدمات و انجام خرید راهبردی سازمان های بیمه گر بر اساس دستورالعمل ها و راهنماهای بالینی توسط وزارت بهداشت و پویا سازی ارائه خدمات پزشکی مبتنی بر استانداردهای خدمات درمان بیماریهای موکوپلی ساکاریدوز به شرح ذیل به تصویب رسیده و از تاریخ ابلاغ قابل اجرا است.

بدیهی است ضمن تاکید بر ارائه خدمت در چارچوب استانداردهای مورد تائید وزارت متبوع، اعلام می‌گردد دانشگاه/ دانشکده، انجمن ها و سازمان نظام پزشکی می‌بایست از این محصولات در آموزش های بازآموزی استفاده و سازمان های بیمه گر نیز بر اساس محصولات دانشی اقدام به خرید راهبردی نمایند. امید است با بهره‌مندی از تلاش جمعی و اطلاع‌رسانی در این زمینه، شاهد تحولی جدی در حوزه استقرار و بکارگیری راهنماها به منظور ارتقای کیفیت خدمات و کاهش هزینه‌های غیر ضروری باشیم.

- استاندارد خدمات درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ یک یا سندرم هورلر
- استاندارد خدمات درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ دو یا سندرم هانتز
- استاندارد خدمات درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ چهار یا مورکیوسندرم
- استاندارد خدمات درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ شش یا سندروم مارتولامی

دکتر قاسم جان بابایی



رونوشت:



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه خدمت

موکوپلی سارکاریدوزیس تیب یک

(HURLUR SYNDROM)

خردادماه ۱۳۹۷

تنظیم و تدوین: کمیته علمی مشورتی بیماریهای متابولیک – معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان  
نویسندگان:

دکتر محمد رضا علایی ( نویسنده مسئول )

با همکاری ( به ترتیب حروف الفبا ) :

۱- دکتر شکوه پوربابایی

۲- دکتر آریا ستوده

۳- دکتر پیمانہ سرخیل

۴- دکتر شاداب صالح پور

۵- دکتر داود امیر کاشانی

تحت نظارت فنی:

مدیریت درمان بیماریهای معاونت درمان

گروه استاندارده سازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارده سازی و تعرفه سلامت

دکتر جمشید کرمانچی، دکتر محمد عقیقی

فرانک ندرخانی، دکتر مریم خیری

## مقدمه:

موکوپلی ساکاریدوز تیپ یک یا سندروم هورلر، یکی از انواع موکوپلی ساکاریدوزهاست و وابسته به گروه بیماریهای لیزوزومال است و شامل ۳ نوع هورلر-هورلر شئی و شئی می باشد. هر سه نوع توارث اتوزوم مغلوب دارند. بیماری ناشی از کمبود آنزیم  $\alpha$ -L-iduronidase بوده که باعث ایجاد علائم کلینیکی از فرم شدید هورلر تا فرم خفیف شئی می شود. شایعترین علت مرگ در این بیماران عفونت دستگاه تنفسی و عوارض قلبی می باشد. تشخیص بیماری هورلر اکثراً بین ۶ تا ۲۴ ماهگی صورت می گیرد.

نوع هورلر شئی خفیف تر از هورلر بوده و شروع علائم بالینی بین ۳ تا ۸ سالگی می باشد. خفیف ترین نوع شئی می باشد و شروع علائم بالینی معمولاً بعد از ۵ سالگی است.

## الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی:

تشخیص و درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ یک - سندروم هورلر

## ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

آنزیم درمانی، پیوند سلول های بنیادی، درمان حمایتی

## ج) علائم بالینی و شک به بیماری:

- قیافه خشن، پیشانی برجسته، هیرسوتیسم، جمجمه دولیکوسفال و هیدروسفالی، پل بینی پهن و زبان بزرگ
- کدورت قرنیه و ترشحات دائمی از بینی
- فتق نافی و بزرگی کبد و طحال
- کاردیومیوپاتی و اختلالات دریچه ای قلب
- دفرمیتی های مفصلی و عضلانی اسکلتی از قبیل کنتراکچر مفاصل و اسکولیوز و لوردوز
- تنفس های صدا دار

## د) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

### • ارزیابی قبل از شروع درمان:

➤ انجام آزمایشات زیر قبل از انجام خدمت جهت تشخیص قطعی ضروری است:

- گرفتن شرح حال دقیق و بررسی وضعیت بالینی (ارزیابی عمومی، بررسی سیستم عصبی محیطی و مرکزی، سیستم شنوایی، بینایی، تنفسی، قلبی و عروقی، عضلانی اسکلتی و رشد و تکامل، گوارش و کبد و طحال) با استفاده از شیوه های پاراکلینیک: PFT (تستهای عملکرد ریوی)، 6MWT، اندازه گیری EF، ... و بررسی

های رادیولوژیک از قفسه سینه و لگن و دستها برای شروع درمان و ارزیابی پاسخ به درمان

○ نمونه DBS جهت سنجش کمی آنزیم در دو نوبت با یک نوبت بررسی فعالیت آنزیمی در لکوسیت یا کشت فیبروبلاست پوستی

○ بررسی وجود موتاسیون های ژنتیکی 4p16/3

## • ارزیابی حین انجام درمان:

➤ در بیماران با ضریب تکاملی (DQ) کمتر از ۷۰ (در هر گروه سنی):

○ آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه

○ سپس ارزیابی مجدد از نظر بهبود شاخص ها در بیمار شامل: بررسی عملکرد قلبی عروقی به صورت بهبود

عملکرد میوکارد و بهبود هیپرتروفی بطن چپ (اما بهبود وضعیت درجه ها رخ نخواهد داد). - بررسی عملکرد

تنفسی به صورت بهبود airway size index و بهبودی آپنه حین خواب و هیپوپنه - بررسی وضعیت بینایی و

شنوایی به صورت بهبود وضعیت بینایی بدون رفع تیرگی قرنیه و بهبود وضعیت شنوایی و کاهش میزان تی نی

توس - بررسی عملکرد گوارش به صورت کاهش سایز کبد و طحال و بهبودی سریع طی ۶ ماه اول درمان -

بررسی وضعیت عملکرد حرکتی و رشد و تکامل به صورت بهبود عملکرد مفاصل شانه و آرنج و زانو

▪ در صورت بهبود شاخص ها به میزان بیشتر از ۱۰٪: ادامه آنزیم درمانی

▪ در صورت عدم بهبود شاخص ها به میزان ۱۰٪: قطع آنزیم و درمان حمایتی

➤ در بیماران با ضریب تکاملی (DQ) بیشتر یا مساوی ۷۰

○ در بیماران بیشتر از ۵ سال:

▪ بیمار با تشخیص scheie or hurler scheie تحت آنزیم درمانی قرار می گیرد.

○ در بیماران کمتر از ۵ سال:

▪ در صورت احراز شرایط پیوند، بیمار برای پیوند سلولهای بنیادی ارجاع می شود.

▪ در صورت عدم احراز شرایط پیوند، شروع آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و سپس:

▪ ارزیابی مجدد جهت احراز شرایط پیوند:

○ در صورت دارا بودن شرایط پیوند، بیمار برای پیوند سلولهای بنیادی ارجاع می شود.

○ در صورت نداشتن شرایط پیوند، ادامه آنزیم درمانی

• جدول معاینات دوره ای بیماران جهت پیگیری:

Table 6. Recommended Minimum Schedule of Assessments for MPS I (adapted by Muenzer et al.<sup>3</sup> from Pastores et al.<sup>9</sup>)

	Initial Assessments <sup>a</sup>	Every 6 Months	Every 12 Months	Every Other Year
<b>General</b>				
Demographics	X			
Patient diagnosis	X			
Medical history	X			
Physical examination	X	X		
General appearance	X	X		
<b>MPS I disease clinical assessments</b>				
<b>Neurologic/CNS</b>				
• CT or MRI of brain <sup>b</sup>	X			X
• MRI of spine <sup>b</sup>	X			X
• Median nerve conduction velocity	X			X
• Cognitive testing (DQ/IQ)	X		X	
<b>Auditory</b>				
• Audiometry	X		X	
<b>Ophthalmologic</b>				
• Visual acuity	X		X	
• Retinal examination	X		X	
• Corneal examination	X		X	
<b>Respiratory</b>				
• FVC/FEV <sub>1</sub>	X	X		
• Sleep study	X		X	
<b>Cardiac</b>				
• Echocardiogram	X			X
• ECG	X			X
<b>Musculoskeletal</b>				
• Skeletal survey by x-ray <sup>c</sup>	X			X
<b>Gastrointestinal</b>				
• Spleen volume <sup>d</sup>	X			X <sup>e</sup>
• Liver volume <sup>d</sup>	X			X <sup>e</sup>
<b>Vitals and laboratory tests</b>				
Height/weight	X	X		
Head circumference <sup>c</sup>	X	X		
Blood pressure	X	X		
Enzyme activity level	X			
Urinary GAG level	X	X <sup>e</sup>		
Urinalysis	X	X <sup>e</sup>		
<b>Functional outcome measurements</b>				
MPS Health Assessment Questionnaire, or other tools exploring functional ability and quality of life <sup>f</sup>	X		X	

<sup>a</sup> This schedule of assessments represents the core MPS I-related disease manifestations that are assessed to stage disease progression over the life-long course of the disease. Physicians will determine the actual frequency of necessary adjustments according to a patient's individualized need for medical care and routine follow-up. See text for further guidance to help individualize routine follow-up.

<sup>b</sup> All tests requiring sedation are recommended only if sedation is considered to be safe for the patient.

<sup>c</sup> Measured in paediatric patients only, unless determined otherwise by treating physician.

<sup>d</sup> The recommended method for obtaining organ volumes is MRI or computed tomography to enable quantitative analysis. However, if in the opinion of the clinician, it is unsafe to sedate the patient, then ultrasound may be substituted.

<sup>e</sup> Measured in patients treated by ERT only, unless determined otherwise by treating physician.

<sup>f</sup> May not be possible in non-cooperative patients or patients younger than 5 to 6 years of age.

## عوارض جانبی ناشی از درمان و کنترل آن:

موارد خفیف شامل کهیر ، تب و تاکیکاردی ، نوسانات فشار خون و کاهش درصد اشباع اکسیژن و موارد شدید شامل آنژیو ادم،

اختلالات تنفسی و نارسایی چند ارگان ( کبد و کلیه و ...)

برای پیشگیری :

۱. آماده نمودن دارو بعد از ورود بیمار به بخش
۲. درمان اولیه با یک داروی تب بر و آنتی هیستامین و وقفه در تزریق کمی بعد از شروع تزریق دارو
۳. اقدامات احیاء در زمان بروز علائم شدیدتر

MedDRA System Organ Class	MedDRA Preferred Term	Frequency
Cardiac disorders	Tachycardia	Very common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common
	Chills	Very common
Investigations	Blood pressure increased	Very common
	Oxygen saturation decreased	Very common

### د) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:

فوق تخصص غدد اطفال

### ه) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

فوق تخصص خون و سرطان و فوق تخصص غدد اطفال

### و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

۱. استانداردهای پرسنل بخش پیوند برای بیماران کاندید پیوند سلولی
۲. استانداردهای پرسنل بخش تزریق ( پرستار دوره دیده ) برای بیماران کاندید آنزیم درمانی

### ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

بر اساس استانداردهای ابلاغی وزارت بهداشت در بخش پیوند مغز استخوان و دستورالعمل های بخش تزریق دارو (آنزیم) در

بیمارستان

## ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

تجهیزات سرمایه ای بخش های تزریق دارو و پیوند سلولی

## م) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی به همراه راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

تجهیزات و تدارکات لازم:

آلدورازایم (۱۰۰ واحد در میلی لیتر) با نام ژنریک Laronidase در ویالهای شیشه ای ۵ میلی لیتری (۵۰۰ واحد در ویال)

- نرمال سالین ۹٪ برای انفوزیون وریدی (۱۰۰ یا ۲۵۰ میلی لیتر)
- سرنگ برای حل کردن دارو
- سرسوزن (بدون نیاز به فیلتر)
- الکل
- ظروف PVC
- ست تزریق PVC همراه با فیلتر low protein binding ۲٪ میکرومتری و ابزار تنظیم کننده سرعت تزریق
- پنبه
- دستکش
- چسب

## دوزاژ:

- دوزاژ توصیه شده ۱۰۰ واحد به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن هفته ای یکبار است . آلدورازایم باید با سرم نرمال سالین ۹٪ رقیق شده و به صورت انفوزیون وریدی تجویز شود.
- وزن بیمار را بررسی کنید . حجم کل دارو را بر اساس وزن بیمار محاسبه نمایید . حجم محلول نهائی که تزریق می شود باید ۱۰۰ میلی لیتر (در کودکان با وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم) و یا ۲۹۰ میلی لیتر (در کودکان با وزن بیشتر از ۲۰ کیلوگرم) باشد.
- تعداد ویالهایی که استفاده میکنید (گرد شود به بالا) =  $\frac{1}{5}$  وزن بیمار به کیلوگرم

## ویال و آماده سازی محلول:

- تعداد ویالهایی که مورد نیاز است را از یخچال در آورید تا به دمای اتاق برسند معمولاً ۲۰ دقیقه کافی است . ویالها را با هیچ وسیله ای گرم نکنید .
- قبل از درست کردن محلول ویالها را از نظر تغییر رنگ و ذرات معلق بررسی کنید . محلول باید شفاف تا کمی شیری باشد اگر محلول تغییر رنگ یافته یا حاوی ذرات معلق می باشد ، آنها را استفاده نکنید.
- به تاریخ انقضاء توجه کنید ، از مصرف محصولات تاریخ گذشته خوداری کنید .



- با استفاده از تکنیک آسپتیک (استریل) مقداری از سرم تزریقی نرمال سالین ۰/۹٪ (۱۰۰ یا ۲۵۰ میلی لیتری بر حسب وزن بیمار) را که معادل حجم داروی آلدورازیم مورد نیاز است ( خارج کنید و معادل آن داروی آلدورازیم را به سرم اضافه کنید . مطمئن شوید که درجه حرارت سرم تزریقی معادل درجه حرارت اتاق است .
- درپوش پلاستیکی ویال آلدورازیم را خارج کرده ، سرویال را بوسیله پنبه الکل تمیز نمایید به آرامی مقدار داروی لازم را از ویال کشیده و مراقب باشید ویال تکان شدید نخورد. از سرسوزنهای دارای فیلتر استفاده نکنید زیرا ممکن است سبب تکان شدید شود تکان شدید دارو ممکن است مانع از فعالیت بیولوژیک دارو شود.
- محل تزریق محلول آلدورازیم به سرم را با الکل تمیز کنید به آهستگی محلول آلدورازیم را به سرم تزریقی نرمال سالین ۰/۹٪ اضافه کنید . از سرسوزنهای دارای فیلتر استفاده نکنید.
- به آهستگی محلول تزریقی را بچرخانید تا توزیع مناسبی از دارو در تمام محلول حاصل شود . محلول را تکان شدید ندهید . همچنین از لحاظ وجود ذرات معلق بررسی کنید.
- توصیه میشود محلول آلدورازیم از طریق ست تزریقی مجهز به فیلتر درونی ۰/۲ میکرومتری تزریق شود.
- محلول بلافاصله پس از آماده شدن باید استفاده شود. در صورتیکه استفاده نشود نگهداری آن نباید بیشتر از ۲۴ ساعت در دمای ۸-۲ درجه سانتی گراد تحت شرایط استریل طول بکشد . محلول نباید منجمد شود یا تکان شدید بخورد.
- در بیمارانی که آنتی بادی با علائم عوارض جانبی را در طول تجویز قبلی نشان داده اند باید دارو با احتیاط تجویز شود و ممکن است به یک برنامه تزریقی سازگار نیاز داشته باشند یا یک برنامه پیش از درمان دریافت کنند.
- قبل از تزریق، علائم حیاتی بیمار شامل فشار خون، نبض، درجه حرارت بدن و تعداد تنفس را اندازه گیری نمایید.
- آلدورازیم نباید همزمان با کلروکین و یا پروکاوین مصرف شود چون ممکن است تأثیر دارو کاهش یابد.
- در صورت بروز عوارض جانبی حین تزریق، سرعت تزریق را کم و از آنتی هیستامین یا پاراستامول/ایبوبروفن استفاده نمایید.

### \* برنامه سرعت تزریق آلدورازیم:

- برای بیمارانی که کمتر از ۲۰ کیلوگرم وزن دارند حجم کلی تزریق برابر ۱۰۰ میلی گرم می باشد.
- تجویز دارو را با ۲ میلی لیتر در ساعت (معادل 2 U/kg) × ۱۵ دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۴ میلی لیتر در ساعت (معادل 4 U/kg) × ۱۵ دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۸ میلی لیتر در ساعت (معادل 8 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۱۶ میلی لیتر در ساعت (معادل 16 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۳۲ میلی لیتر در ساعت (معادل 32 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۴۳ میلی لیتر در ساعت (معادل 43 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد و این سرعت تا پایان درمان ادامه دارد.

- برای بیمارانی که بیش از ۲۰ کیلوگرم وزن دارند حجم کلی تزریق برابر ۲۵۰ میلی گرم می باشد.

- تجویز دارو را با ۲ میلی لیتر در ساعت (معادل  $2 \text{ U/kg}$ )  $\times 15$  دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۵ میلی لیتر در ساعت (معادل  $5 \text{ U/kg}$ )  $\times 15$  دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۱۰ میلی لیتر در ساعت (معادل  $10 \text{ U/kg}$ )  $\times 15$  دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۲۰ میلی لیتر در ساعت (معادل  $20 \text{ U/kg}$ )  $\times 15$  دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۴۰ میلی لیتر در ساعت (معادل  $40 \text{ U/kg}$ )  $\times 15$  دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۸۰ میلی لیتر در ساعت (معادل  $80 \text{ U/kg}$ )  $\times 15$  دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۱۰۷ میلی لیتر در ساعت (معادل  $107 \text{ U/kg}$ )  $\times 15$  دقیقه افزایش یابد و این سرعت تا پایان درمان ادامه دارد.

## فرم ثبت مشخصات بیماران متابولیک

استان: دانشگاه :  
شهر: بیمارستان / درمانگاه :  
پزشک درمانگر بخش ( فوق تخصص غدد اطفال ) :

## اطلاعات عمومی بیمار

نام : نام خانوادگی :  
نام پدر : کد ملی :  
سال تولد : جنسیت : زن  مرد   
نوع بیمه : خدمات درمانی  تامین اجتماعی  نیروهای مسلح  کمیته امداد  سایر  شماره بیمه :  
استان محل سکونت : شهر محل سکونت :  
نشانی :  
تلفن همراه : تلفن ثابت :

## مشخصات بیماری

تشخیص قطعی بیماری :  
سن تشخیص بیماری : ..... ماهگی سن شروع درمان : .... ماهگی  
وضعیت خویشاوندی پدر و مادر : غریبه  خویشاوند   
آزمایش تشخیصی: Enzyme Assay  آزمون ژنتیک   
سابقه بیماری در بستگان بیمار : خواهر  برادر  سایر بستگان

## نوع درمان فعلی

۱- آنزیم درمانی  ۲- پیوند سلولی  ۳- درمان حمایتی  ۴- فاقد درمان

## پیشنهاد پزشک معتمد

- تشخیص قطعی بیمار محرز نیست و نیاز به انجام مجدد : Enzyme Assay  آزمون ژنتیک  دارد .
- تشخیص بیماری محرز ، روش درمانی پیشنهادی با توجه به سوابق و شرایط بالینی بیمار و براساس استاندارد خدمت ابلاغی : ادامه آنزیم درمانی  معرفی برای پیوند سلولی  شروع درمان حمایتی  می باشد .

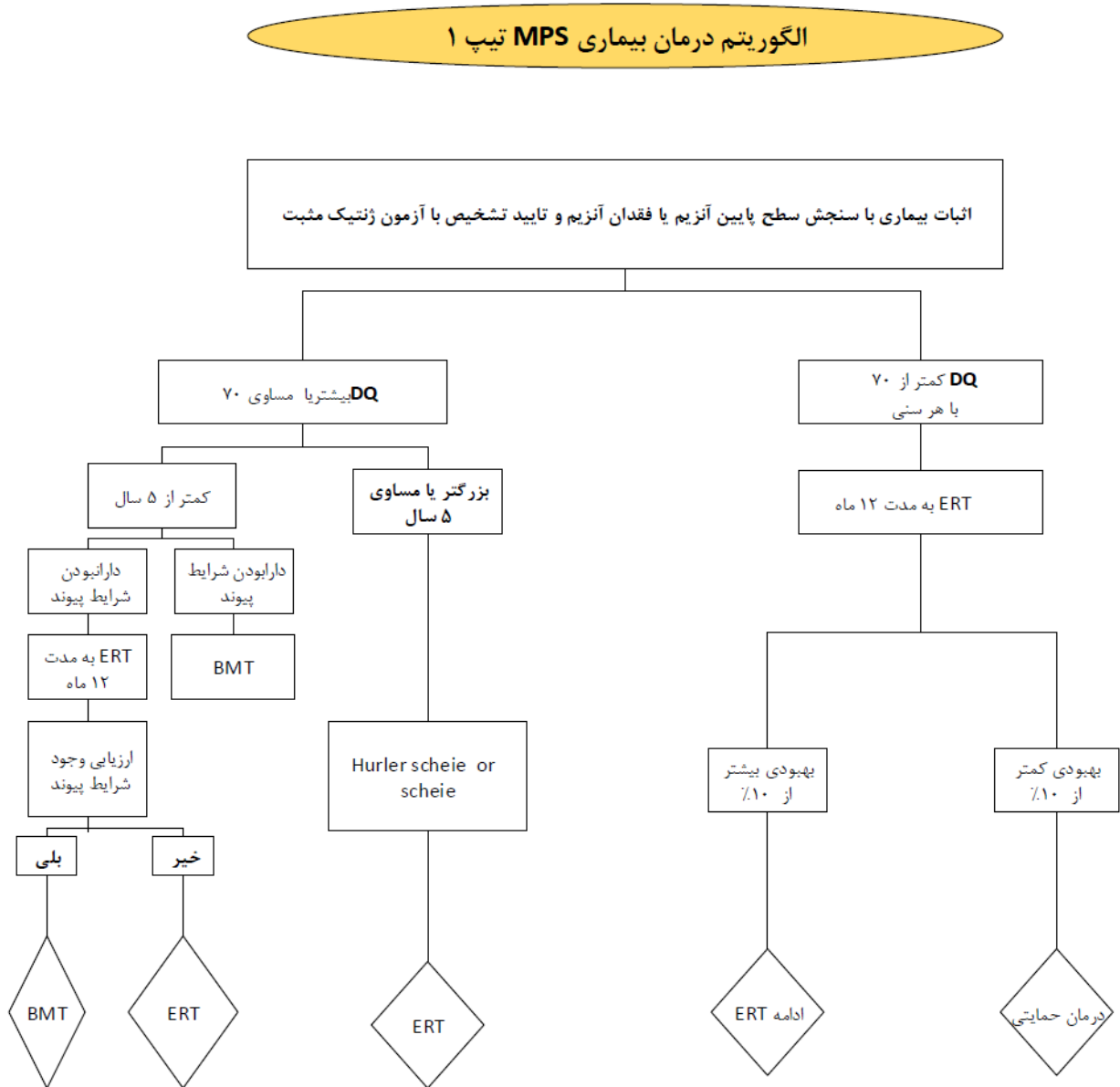
نام و نام خانوادگی پزشک معتمد :

مهر - امضا :

تاریخ :

## ن) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

نکته مورد تأکید: بستری موقت بیمار در بخش بیمارستانی تزریق داروی وریدی جهت آنزیم درمانی حداقل به مدت ۴ ساعت می باشد.



- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۱ (سندرم هورلر)

عنوان استاندارد	کاربرد خدمت	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	اندیکاسیون			محل ارائه خدمت	تعداد دفعات مورد نیاز		فواصل انجام		توضیحات
				پیوند سلول بنیادی	درمان حمایتی	آنزیم درمانی		پیوند	آنزیم درمانی	پیوند	آنزیم درمانی	
آنزیم درمانی آلدورازایم	بستری موقت (۴ تا ۶ ساعت در	فوق تخصص غدد اطفال و فوق تخصص خون و سرطان	فوق تخصص غدد اطفال و فوق تخصص خون و سرطان	علائم بالینی و سابقه خانوادگی مثبت تست های عملکردی نرمال وجود علائم رادیولوژیک dysostosis multiplex فقدان یا کمبود آنزیم iduronidase-L-آلفا در آزمون سنجش آنزیم روی لکوسیت یا فیبروبلاست وجود موتاسیون ژنیتک 4 P16/3 DQ ≤ ۷۰ و سن بزرگتر مساوی ۵ سال به شرط scheie یا scheie hurler DQ ≤ ۷۰ و سن کمتر از ۵ سال به شرط نداشتن امکان پیوند (نداشتن دهنده) درمان با آنزیم ۱۲ ماه سپس ارزیابی شرایط پیوند DQ > ۷۰ با هر سن درمان با آنزیم به مدت ۱۲ ماه سپس ارزیابی تستهای عملکردی	بیماران بدحال وجود بیماری تهدید کننده حیات خانم های باردار و مادران شیرده حساسیت شدید دارویی	بیمارستان	حسب نظر پزشک، درمان با آنزیم به مدت ۱۲ ماه و سپس ارزیابی مجدد	با نظر پزشک حداکثر ۱ تا ۲ بار امکان پذیر است	بصورت هفتگی، با دوز ۱۰۰ (U/Kg) واحد / کیلوگرم	در صورت شرایط جسمانی مناسب پیوند مجدد با فواصل ۲ تا ۶ ماه	علائم بالینی شامل: درگیری های تنفسی، اختلالات عضلانی اسکلتی، درگیری قلبی عروقی، اختلالات گوارشی، اختلالات بینایی و شنوایی تستهای عملکردی نرمال شامل: EF بیشتر از ۵۶٪، تست پیاده روی ۶ دقیقه بیشتر از ۳۵۰ متر، FEV <sub>1</sub> بیشتر از ۸۰٪، تست آپنه نرمال	

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 2001:3421-52.
2. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123:19-29.
3. saudabery(2012)
4. Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990;65:962-3.
5. Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs* 2005;19:1-7.
6. Nelson textbook of pediatrics-20th edition(2016)
7. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:489-506
8. Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:196-202.
9. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem* 2001;47:2098-102.
10. Hall CW, Liebaers I, Di Natale P, Neufeld EF. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol* 1978;50:439-56.
11. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144:827
12. . Wang RY, Cambray-Forker EJ, Ohanian K, et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPST and II. *Mol Genet Metab* 2009;98:406-11.
13. Valayannopoulos V, Boddaert N, Barbier V, Le Merrer M, Caillaud C, de Lonlay P. Cognitive and neuroradiological improvement in three patients with attenuated MPS I treated by laronidase. *Mol Genet Metab* 2010;100:20-3.
14. Pastores G, Arn P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007;91:37-47.
15. Clarke L, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229-40.

16. Tokic V, Barisic I, Huzjak N, Petkovic G, Fumic K, Paschke E. Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I. *Eur J Pediatr* 2007;7:727-33.
17. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171-80.
18. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type 1. *Am J Cardiol* 2006;98:416-8.
19. Tyłki-Szymanska A, Marucha J, Jurecka A, Syczewska M, Czartoryska B. Efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type 1 patients. *J Inher Metab Dis* 2010;33:151-7.
20. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004; 144:581-8.
21. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.
22. Clarke L, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229-40.
23. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007;120:e37-e-46.
24. Giugliani R, Muñoz Rojas V, Martins A, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 2009;96:13-9.
25. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171-80.
26. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:17-21.
27. Soni S, Hente M, Breslin N, et al. Pre-stem cell transplantation enzyme replacement therapy in Hurler syndrome does not lead to significant antibody formation or delayed recovery of the endogenous enzyme post-transplant: a case report. *Pediatr Transplant* 2007;11:563-7.

28. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:531-5.

29. Bijarnia S, Shaw P, Vimpani A, et al. Combined enzyme replacement and haematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *J Paediatr Child Health* 2009;45:469-72. 92. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr* 2012; Epub ahead of print Jan 11.





معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه خدمت

موکوبلی سارکاریدونیس تیپ دو

(سندروم هاتر)

خردادماه ۱۳۹۷

تنظیم و تدوین: کمیته علمی مشورتی بیماریهای متابولیک – معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان

نویسندگان:

دکتر شاداب صالح پور (نویسنده مسئول)

با همکاری (به ترتیب حروف الفبا):

۱- دکتر شکوه پوربابایی

۲- دکتر آریا ستوده

۳- دکتر پیمانہ سرخیل

۴- دکتر محمدرضا علایی

۵- دکتر داود امیر کاشانی

تحت نظارت فنی:

مدیریت درمان بیماریهای معاونت درمان

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر جمشید کرمانچی، دکتر محمد عقیقی

فرانک ندرخانی، دکتر مریم خیری

## مقدمه :

سندرم هانتر یا موکو پلی ساکاریدوز نوع II (MPS II) نوعی بیماری ذخیره ای است که به دلیل کمبود یا عدم وجود آنزیم IDURONATE-2 SULFATASE (I2S) ایجاد میشود.

سوبستراهای که در این بیماری تجمع می یابد عبارتند از هپارین سولفات و درماتان سولفات. طریقه توارث ان وابسته به X مغلوب است.

هانتر ناشی از جهش در جایگاه ۲۸ بازوی بلند کروموزوم X (Xq28) میباشد.

## انواع بیماری:

موکوپلی ساکاریدوز نوع II برحسب شدت به دو گروه تقسیم میگردد. دو سوم بیماران دارای تاخیر سایکو موتوراختلالات رفتاری و پسرفت تکاملی میباشد که در صورت عدم درمان مناسب و به موقع در دوران کودکی از بین میروند. درنوع خفیف بیماری علایم و نشانه ها در سن بالاتر با علایم خفیف عصبی بروز میکند.

در این بیماران تواناییهای ادراکی اکثرا نرمال است ولی ممکن است مشکلات عصبی نظیر تنگی کانال گردنی و سندرم تونل کارپ و هیدروسفالی ناشی از تجمع موکوپلی ساکاریدها دیده شود.

هرچند این بیماری تقریبا همیشه در جنس مذکر اتفاق میافتد اما به صورت نادر در جنس مونث نیز امکان بروز دارد.

## الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی :

تشخیص و درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ دو – سندرم هانتر

## ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

پیوند سلول های بنیادی ، درمان حمایتی

قدم اول در درمان موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲ جایگزینی آنزیمی با idursulfase نوترکیب به عنوان تنها درمان استاندارد می باشد. در کشور ایران این دارو جزء فارماکوپه نیست و به این دلیل از پیوند سلول های بنیادی به عنوان درمان استاندارد خط دوم استفاده می شود.

## ج) علائم بالینی و شک به بیماری :

- سابقه خانوادگی مثبت

- اختلالات اسکلتی : کوژ کمری ، افزایش غیر طبیعی ضخامت استخوان و استخوان سازی نامنظم در مفاصل دست و شانه و

آرنج و سندرم تونل کارپ

- اختلال گوارشی : فتق و برجستگی جدار شکم ، بزرگی کبد و طحال
  - ناهنجاریهای صورت : چهره خشن ، پهن شدن بینی و سوراخ بینی فشرده ، فک فوقانی برجسته و لبهای پهن ، بزرگی و بیرون زدگی زبان
  - عفونتهای مکرر گوش
  - اختلالات تنفسی : عفونتهای مکرر راههای هوایی فوقانی ، آپنه خواب
- ❖ در کودکی که تاریخچه عمل جراحی فتق و تونل کارپ دارد یا تمپانوپلاستی شده باشد یا سابقه عمل جراحی آدنویید داشته باشد در خصوص احتمال ابتلا به هانترب به دقت در آینده باید مورد پیگیری قرار گیرد.

## د) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

### • ارزیابی قبل از شروع درمان :

- انجام اقدامات زیر قبل از شروع پیوند سلولی جهت تشخیص قطعی ضروری است:
- گرفتن شرح حال دقیق و بررسی وضعیت بالینی (ارزیابی عمومی ، بررسی سیستم عصبی محیطی و مرکزی ، سیستم شنوایی ، بینایی ، تنفسی ، قلبی و عروقی ، عضلانی اسکلتی ، گوارش و کبد و طحال) با استفاده از شیوه های پاراکلینیک PFT (تستهای عملکرد ریوی) ، 6MWT ، اندازه گیری EF ، و بررسی های رادیولوژیک برای شروع درمان
- نمونه DBS جهت سنجش کمی آنزیم
- بررسی وجود موتاسیون های ژنتیکی در ژن Xq28

### • ارزیابی حین انجام درمان :

- بیماران مبتلا به تیپ ۲ بعد از اثبات بیماری توسط آزمون های تشخیصی در شورای عالی پیوند از نظر شرایط بالینی برای پیوند ارزیابی میگردند :
- فقدان شرایط مطلوب اعم از درگیری قلب و ریه و کبد ، DQ کمتر از ۷۰ ، EF کمتر از ۵۶ درصد ، 6MWT کمتر از ۳۵۰ متر ، FVC کمتر از ۸۰ درصد ، آپنه زمان خواب بیشتر از یک بار در ساعت در افراد کوچکتر از ۱۸ سال و بیشتر از ۵ بار در ساعت در بیماران بالای ۱۸ سال : درمان حمایتی
- در صورتی که فقط DQ کمتر از ۷۰ و عقب مانده ذهنی باشد اما شرایط جسمانی و بالینی مساعد باشد: پیوند مغز استخوان
- چنانچه شرایط جسمانی و بالینی مساعد باشد : پیوند مغز استخوان

## ارزیابی بالینی :

توالی پیگیریها	ارزیابی	درگیری ارگانها
<b>مغز و اعصاب</b>		
سالانه	آزمایشهای نورو فیزیولوژیک و EEG	عمومی
هر یک تا سه سال	MRI/CT مغز با و بدون گادولینیوم - اندازه گیری فشار CSF با LP	هیدروسفال
هر یک تا سه سال	MRI گردن	فشار بر نخاع
هر ۲ تا ۳ سال و قبل از بیهوشی عمومی	فلکسیون/اکستانسیون گردن	بی ثباتی مفصل اطلس و آسه
سالانه	عصبی - رفتاری	درگیری پیشرونده شناختی
هدایت عصبی : ابتدا در ۴-۵ سالگی سپس هر ۱-۲ سال ارزیابی عملکرد دست : سالانه	هدایت عصبی - تست ارزیابی عملکرد دست	سندرم تونل کارپ
<b>قلبی و عروقی</b>		
سالانه	اکوکاردیوگرافی - نوار قلب	کاردیومیوپاتی
سالانه	هولتر مانیتورینگ (هدایت نامنظم قلبی)	اختلال عملکرد دریچه ای
هر ۶ تا ۱۲ ماه	اتولوژیک و ادیولوژیک - شنوایی سنجی - فونوادیولوژی	<b>شنوایی</b>
در طول تشخیص یا هر زمان که بیمار توانایی همکاری داشته باشد سپس سالانه	تست های تنفسی و عکس رادیولوژی قفسه صدری	<b>تنفسی</b>
	درصد اشباع اکسیژن	
	تست خواب جهت تشخیص OSA	
	6MWT	
	3MSCT	
۳ تا ۵ سالگی سپس برحسب شک به OSA	تست خواب	
در صورت لزوم ارزیابی درگیری تنفسی یا انجام بیهوشی عمومی	برونکوسکوپی	
هر ۶ ماه	مراقبت های دندانپزشکی استاندارد	<b>دندانپزشکی</b>
سالانه	طیف حرکت مفصلی	<b>عضلانی اسکلتی</b>

در ابتدای تشخیص یا در صورت پیدایش علائم	بررسی استخوانی رادیوگرافی از : - ستون فقرات و لگن - توراسیک - دستها - استخوانهای بلند	
در ابتدای تشخیص یا در صورت پیدایش علائم	معاینات چشم پزشکی استاندارد - حدت بینایی - میدان بینایی - بیومیکروسکوپی - فشار داخل چشم - الکترورتینوگرافی	<b>بینایی</b>
بر اساس قضاوت بالینی	ارزیابی بالینی	<b>روانپزشکی</b>
	ارزیابی روانی / محیطی	
ارزیابی بالینی در هر بار معاینه	فتق اینگوینال	<b>شکمی</b>
	بزرگی کبد و طحال	

• **کنترل عوارض جانبی حین و بعد از درمان :**

○ عوارض ناشی از پیوند سلولهای بنیادی اعم از GVHD - نارسایی مولتی ارگان ( کبد و کلیه و قلب و ریه ... )

**ه) پیگیری بیماران مبتلا به MPS تیپ ۲ بعد از پیوند سلول بنیادی :**

<b>درگیری ارگانها</b>	<b>ارزیابی</b>	<b>فواصل پیگیری</b>
تاریخچه پزشکی	ارزیابی بالینی شامل معیارهای تکاملی	هر ۶ ماه
معاینه بالینی	ارزیابی قد، وزن، دورسر، فشارخون، معاینات نورولوژی	هر ۶ ماه
عفونتها / جراحی ها	ارزیابی بالینی	هر ۶ ماه
اعصاب	ارزیابی شناختی	هر ۱۲ ماه
قلبی / عروقی	اکوکاردیوگرافی - نوار قلب	هر ۱۲ ماه
ریوی	اسپیرومتری	هر ۱۲ ماه
عضلانی اسکلتی	محدوده حرکتی مفاصل - 6MWT	هر ۶ تا ۱۲ ماه
عمومی	پیگیری عوارض مختلف پیوند	هر ماه تا ۶ ماه سپس سالی ۲ بار
	سنجش گلیکوز آمینوگلیکان ادراری	هر ۶ ماه

**و) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:**

فوق تخصص غدد اطفال

**ز) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:**

فوق تخصص خون و سرطان

**ح) عنوان و سطح تخصصی های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:**

استانداردهای پرسنل بخش پیوند برای بیماران کاندید پیوند

**ط) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:**

بر اساس استانداردهای ابلاغی وزارت بهداشت در بخش پیوند مغز استخوان

**ی) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:**

تجهیزات سرمایه ای بخش های پیوند سلولی

### فرم ثبت مشخصات بیماران متابولیک

استان: دانشگاه :  
شهر: بیمارستان / درمانگاه :  
پزشک درمانگر بخش ( فوق تخصص غدد اطفال ) :

### اطلاعات عمومی بیمار

نام : نام خانوادگی :  
نام پدر : کد ملی :  
سال تولد : جنسیت : زن  مرد   
نوع بیمه : خدمات درمانی  تامین اجتماعی  نیروهای مسلح  کمیته امداد  سایر  شماره بیمه :  
استان محل سکونت : شهر محل سکونت :  
نشانی :  
تلفن همراه : تلفن ثابت :

### مشخصات بیماری

تشخیص قطعی بیماری :  
سن تشخیص بیماری : ..... ماهگی  
سن شروع درمان : .... ماهگی  
وضعیت خویشاوندی پدر و مادر : غریبه  خویشاوند   
آزمایش تشخیصی: Enzyme Assay  آزمون ژنتیک   
سابقه بیماری در بستگان بیمار : خواهر  برادر  سایر بستگان

### نوع درمان فعلی

۱- آنزیم درمانی  ۲- پیوند سلولی  ۳- درمان حمایتی  ۴- فاقد درمان

### پیشنهاد پزشک معتمد

۱- تشخیص قطعی بیمار محرز نیست و نیاز به انجام مجدد : Enzyme Assay  آزمون ژنتیک  دارد .  
۲- تشخیص بیماری محرز ، روش درمانی پیشنهادی با توجه به سوابق و شرایط بالینی بیمار و براساس استاندارد خدمت ابلاغی : ادامه آنزیم درمانی  معرفی برای پیوند سلولی  شروع درمان حمایتی  می باشد .

نام و نام خانوادگی پزشک معتمد :

مهر - امضا :

تاریخ :



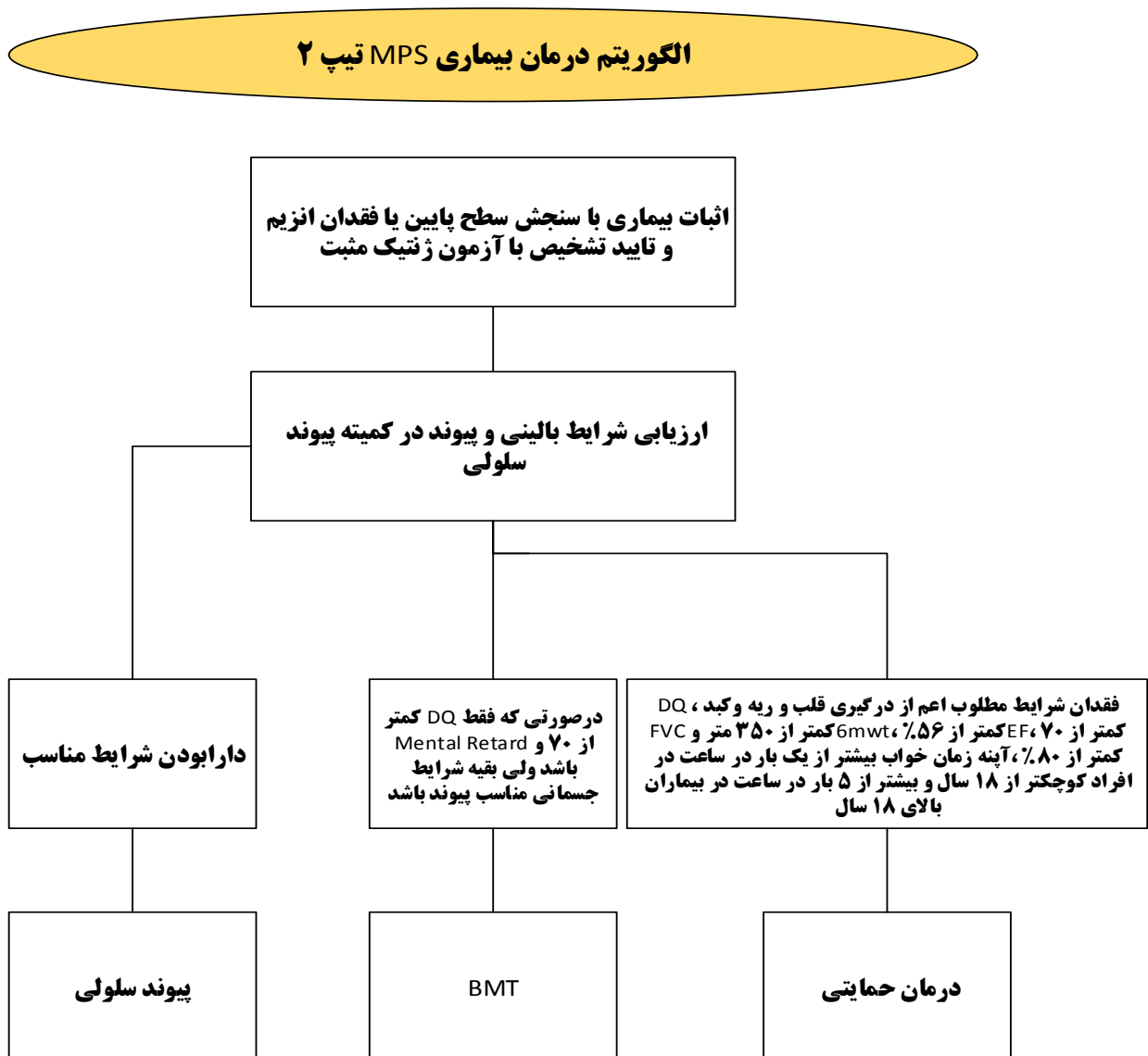
## ن) راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت :

راهنمای انجام پیوند سلول های بنیادی در مراکز پیوند

### س) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

بستری در بیمارستان و بخش پیوند سلولی است و تابع قوانین و مقررات بخش پیوند می باشد

### الگوریتم درمان موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲



تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲ (سندروم هانتز)

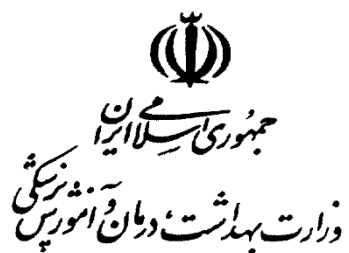
توضیحات	تواتر خدمتی		محل ارائه خدمت	اندیکاسیون			کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	کاربرد خدمت	عنوان استاندارد	
	فواصل انجام پیوند	تعداد دفعات مورد نیاز پیوند		پیوند	درمان حمایتی	پیوند سلول بنیادی					آنزیم درمانی
<p>علائم بالینی شامل : درگیری های تنفسی، گوارشی، عضلانی اسکلتی، بینایی و شنوایی و ناهنجاری های صورت</p> <p>* تستهای عملکردی غیر نرمال شامل : EF کمتر از ۵۶٪، تست پیاده روی ۶ دقیقه کمتر از ۳۵۰ متر، FVC کمتر از ۸۰٪، تست آپنه مثبت و DQ کمتر از ۷۰</p>	<p>پیوند مجدد به فواصل ۲ تا ۶ ماه و مناسب بودن شرایط جسمانی</p>	<p>حسب نظر پزشک درمانگر حداکثر ۱ تا ۲ بار امکان پذیر است.</p>	بیمارستان	<p>عدم وجود دهنده مناسب (Donor)</p>	<p>سابقه خانوادگی مثبت</p> <p>وجود علائم بالینی</p> <p>تست های عملکردی غیر نرمال</p>	<p>سابقه خانوادگی مثبت</p> <p>وجود علائم بالینی</p> <p>فقدان یا کمبود آنزیم iduronate sulfatase در لکوسیت یا فیبروبلاست در کنار طبیعی بودن فعالیت second sulfatase</p> <p>وجود موتاسیون ژنتیکی Xq28</p> <p>تست های عملکردی نرمال با هر میزان DQ</p>	ندارد	فوق تخصص خون و سرطان	فوق تخصص غدد اطفال	<p>پیوند سلول های بنیادی، درمان حمایتی در بیماران موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲ (سندروم هانتز)</p> <p>بستری در بخش پیوند بیمارستان مطابق با قوانین و استانداردهای بخش پیوند</p>	پیوند سلول های بنیادی، درمان حمایتی در بیماران موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲ (سندروم هانتز)

➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

- 1- III. 8th edition. McGraw-Hill, New York, pp 3421-3452.
- 2- Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V and Muenzer J (2008) Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 121:e377-e386.
- 3- Guelbert N, Amartino H, Arberas C, Azar N, Bay L, Faiboim A, Fernandez MC, Giner A, Ilari R, Marchione D, *et al.* (2011) Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease. *Arch Argent Pediatr* 109:175-181 [in Spanish].
- 4- Holt J, Poe MD and Escolar ML (2011a) Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr* 159:320-326.e2.
- 5- Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, Gutierrez-Solana LG, Pintos-Morell G, Marti-Herrero M, Munguira-Aguado P and Galan-Gomez E (2010) First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: Case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet* 53:371-377.
- 6- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcao A, *et al.* (2004) Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 12:87-92.
- 7- Ballabio A and Gieselmann V (2009) Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 1793:684-696.
- 8- Jurecka A, Krumina Z, Zuber Z, Rozdzynska-Swiatkowska A, Kloska A, Czartoryska B and Tylki-Szymanska A (2012) Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A* 158A:450-454
- 9- Mendelsohn NJ, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, Lampe C, Malm G, Steiner RD and
- 10- Parini R (2010) Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome):
- 11- Data from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 12:816-822.
- 12- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, Van der Ploeg AT and Zeman J (2008b) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 167:267-277.
- 13- Scarpa M, Almasy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guillen-Navarro E, Hensman P, Jones S, *et al.* (2011) Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 6:72.
- 14- Civallero G, Michelin K, de Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho JC and Giugliani R (2006) Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta* 372:98-102.
- 15- Dean CJ, Bockmann MR, Hopwood JJ, Brooks DA and Meikle PJ (2006) Detection of mucopolysaccharidosis type II by measurement of iduronate-2-sulfatase in dried blood spots and plasma samples. *Clin Chem* 52:643-649.
- 16- Scarpa M (2011) Mucopolysaccharidosis type II. In: Pagon R, Bird T, Dolan C and Stephens K (eds) *Gene Reviews* 1993- 2007. University of Washington, Seattle, E-book. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/), accessed May 1, 2014.
- 17- Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, Harmatz P, Kamin W, Kampmann C, Koseoglu ST, *et al.*: Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009, 124(6):e1228-1239

- 18- Froisart R, Moreira da Silva I, Guffon N, Bozon D and Maire I (2002) Mucopolysaccharidosis type II - genotype/phenotype aspects. *Acta Paediatr.* 2002; (91):82-87.
- 19- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, van der Ploeg AT, Zeman J: Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008, 167(3):267-277.
- 20- Priller J, Flugel A, Wehner T, Boentert M, Haas CA, Prinz M, Fernandez-Klett F, Prass K, Bechmann I, de Boer BA, et al: Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 2001, 7(12):1356-1361
- 21- Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE: Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inher Metab Dis* 1999, 22(5):638-648.
- 22- Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R: Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr* 2009, 154(5):733-737.
- 23- Young ID, Harper PS: Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child* 1982, 57(11):828-836
- 24- Bergstrom SK, Quinn JJ, Greenstein R, Ascensao J: Long-term follow-up of a patient transplanted for Hunter's disease type IIB: a case report and literature review. *Bone Marrow Transplant* 1994, 14(4):653-658.
- 25- Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Pierani P, Giorgi PL, Jezequel AM, Orlandi F, Miniero R, Busca A, De Luca T, et al: Bone marrow transplantation in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II): two-year follow-up of the first Italian patient and review of the literature. *Pediatr Med Chir* 1995, 17(3):227-235.
- 26- Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, Ringden O, Kapaun P, Ortega JJ, O'Meara A, Cornu G, Souillet
- 27- G, Frappaz D, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. *The European*
- 28- Group for Bone Marrow Transplantation. *Lancet* 1995, 345(8962):1398-1402.
- 29- Imaizumi M, Gushi K, Kurobane I, Inoue S, Suzuki J, Koizumi Y, Suzuki H, Sato A, Gotoh Y, Haginoya K, et al: Long-term effects of bone marrow transplantation for inborn errors of metabolism: a study of four patients with lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Jpn* 1994, 36(1):30-36.
- 30- Resnick JM, Krivit W, Snover DC, Kersey JH, Ramsay NK, Blazar BR, Whitley CB: Pathology of the liver in mucopolysaccharidosis: light and electron microscopic assessment before and after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992, 10(3):273-280.
- 31- McKinnis EJ, Sulzbacher S, Rutledge JC, Sanders J, Scott CR: Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. *J Pediatr* 1996, 129(1):145-148.
- 32- Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, O'Meara A, Tylee K, Thornley M, Church HJ, Bigger BW: Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr* 2009, 154(4):609-611.
- 33- Ito K, Ochiai T, Suzuki H, Chin M, Shichino H, Mugishima H: The effect of hematopoietic stem cell transplant on papules with 'pebbly' appearance in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 2004, 151(1):207-211.
- 34- Mullen CA, Thompson JN, Richard LA, Chan KW: Unrelated umbilical cord blood transplantation in infancy for mucopolysaccharidosis type IIB (Hunter syndrome)

- complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2000, 25(10):1093-1097.
- 35- Araya K, Sakai N, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Hashii Y, Ohta H, Nakamichi I, Aozasa K, Taniike M, et al: Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. *Mol Genet Metab* 2009, 98(3):255-263.
- 36- Cardone M, Polito VA, Pepe S, Mann L, D'Azzo A, Auricchio A, Ballabio A, Cosma MP: Correction of Hunter syndrome in the MPS II mouse model by AAV2/8-mediated gene delivery. *Hum Mol Genet* 2006, 15(7):1225-1236.
- 37- Braun SE, Aronovich EL, Anderson RA, Crotty PL, McIvor RS, Whitley CB: Metabolic correction and cross-correction of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) by retroviral-mediated gene transfer and expression of human iduronate-2-sulfatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90(24):11830-11834.
- 38- Friso A, Tomanin R, Salvalaio M, Scarpa M: Genistein reduces glycosaminoglycan levels in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II. *Br J Pharmacol* 2010, 159(5):1082-1091.



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه خدمت

موکوپلی سار کاربرد و نسیس تیپ چهار

(مورکیوسن درم)

خردادماه ۱۳۹۷

تنظیم و تدوین: کمیته علمی مشورتی بیماریهای متابولیک – معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان  
نویسندگان:

دکتر پیمانہ سرخیل ( نویسنده مسؤل )

با همکاری ( به ترتیب حروف الفبا ) :

۱- دکتر شکوه پوربابایی

۲- دکتر آریا ستوده

۳- دکتر شاداب صالح پور

۴- دکتر محمد رضا علایی

۵- دکتر داود امیرکاشانی

تحت نظارت فنی:

مدیریت درمان بیماریهای معاونت درمان

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر جمشید کرمانچی، دکتر محمد عقیقی

فرانگ ندرخانی، دکتر مریم خیری

## مقدمه :

مورکیو یا MPS-IVA یکی از انواع موکوپلی ساکاریدوزها و وابسته به گروه بیماریهای لیزوزومال است که ناشی از نقص آنزیم-N acetylgalactosamine 6-sulfatase (GALNS) میباشد (Gene OMIM=612222 Phenotype OMIM=253000) ژن آنزیم بر روی کروموزوم 16q24.3 قرار دارد و بیش از ۲۲۰ موتاسیون برای آن شناخته شده است. بیش از ۹۵٪ موارد MPS-IV را تیپ A را دربر میگیرد. شیوع این بیماری از ۱/۷۶۰۰۰ - ۱/۶۴۰۰۰۰ ( بطور متوسط ۱/۲۵۰۰۰۰) تولد زنده در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. مورکیو B یا MPS-IVB ناشی از کمبود آنزیم  $\beta$ -گالاکتوزیداز لیزوزومی است که موجب تجمع کراتان سولفات در سلولها میشود و کمتر از ۰.۵٪ موارد را شامل می شود و از نظر علائم بالینی مشابه تیپ A است. این بیماران در ابتدای تولد کاملا نرمال هستند و در طی زمان بدلیل تجمع گلیکوز امینوگلیکان (GAG) که عمدتا از نوع کراتان سولفات و تا حدی کندراتان سولفات میباشد، در سلولها با علائم اسکلتی و بافت همبندی ظاهر میگردد. طیف بیماری از خفیف با سیر آهسته تا شدید پیشرونده متغیر است.

علائم بیماری زمانی ظاهر میشود که میزان فعالیت آنزیم  $> 10\%$  باشد. سن شروع بیماری از ۱-۵ سال متغیر بوده و بطور متوسط ۲,۲ سال است. ۵۰٪ بیماران تا زیر ۵ سال علامتدار شده و تشخیص داده میشوند. بیماری بسته به نوع موتاسیون و بر حسب شدت نقص آنزیمی ممکن است بصورت خفیف، متوسط و یا شدید تظاهر نماید. ۳/۴ موارد مبتلا به فرم شدید میباشند. فرم خفیف بیماری دیرتر تظاهر نموده و پیشروی بیماری در آنها آهسته است و گاه تا دهه ۶ عمر نیز زنده میمانند. علت مرگ عمدتا مشکلات قلبی-ریوی و یا نورولوژیک می باشد.

## الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین):

تشخیص و درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴ - سندرم مورکیو

تشخیص: بررسی GAG ادرار برای غربالگری اولیه کمک کننده است. توصیه میشود که GAG ادرار هم بصورت کمی هم کیفی آنالیز شود زیرا گاهی مقادیر آن ناچیز بوده و فقط در تست کیفی قابل شناسایی است. این تست موارد مثبت و منفی کاذب داشته و تنها برای غربالگری و مونیتورینگ درمان مناسب است.

تشخیص قطعی بیماری تنها در صورت وجود علائم بیماری با تایید کمبود آنزیم GALNS امکان پذیر می باشد. بایستی توجه داشت که کمبود آنزیم GALNS در سه بیماری دیگر لیزوزومی؛ موکولپیدوز تیپ II, III و کمبود متعدد سولفاتازها نیز دیده میشود که پیش



از شروع درمان این سه بیماری بایستی کنار گذاشته شود. با بررسی یک آنزیم سولفاتاز دیگرمانند **arylsulfatase B** و یا **iduronate-2- sulfatase** و یکی از آنزیمهایی که به مانوز ۶-فسفات برای عملکرد نیاز دارند مانند  $\beta$ -galactosidase که مربوط به **MPS تیپ IV-B** است، اینکار امکان پذیر است که هم بر روی نمونه خون خشک شده روی کاغذ فیلتر و هم نمونه تازه لکوسیت و کشت فیبروبلاست قابل انجام است. چنانچه تست مثبت آنزیمی با کاغذ گاتری مشخص شده باشد حتما با بررسی آنزیم بر روی فیبروبلاست یا لکوسیت تازه بایستی تایید گردد. زیرا میزان پایداری آنزیم در خون خشک شده مشخص نبوده و ممکن است به غلط میزان آنزیم پایتتر از حد عادی تخمین زده شده و موجب جواب مثبت کاذب گردد.

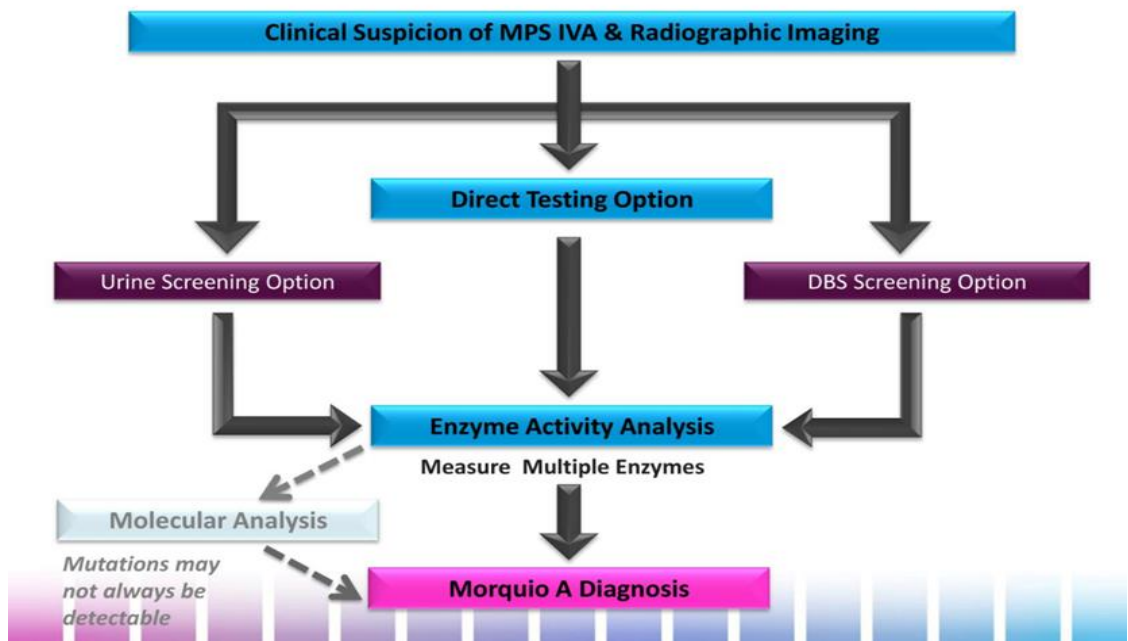
چنانچه امکان کشت فیبروبلاست و یا بررسی لکوسیت تازه وجود نداشته باشد توصیه میشود در دو نوبت مجزا بررسی آنزیمی با کاغذ گاتری انجام شده و سپس با بررسیهای ملکولی تشخیص تایید گردد.

تایید تشخیص به کمک روشهای ملکولی پس از ارزیابی آنزیم در فیبروبلاست یا لکوسیت تازه نیز توصیه میشود اما الزامی نیست زیرا بر اساس مطالعات انجام گرفته ممکن است در ۱۴٪ موارد موتاسیون یافت نشود که بدلیل قرارگیری آن در نواحی **Intron** , **Promotor** میباشد و عدم یافتن موتاسیون رد کننده تشخیص نیست.

### الگوریتم تشخیصی برای MPS IV-A

BiOMARIN

#### Diagnostic Algorithm- Morquio A



optional

## ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

آنزیم درمانی - درمان حمایتی

آنزیم تراپی (ERT) : بعنوان درمان انتخابی در این گروه از بیماران معرفی شده است. آنزیم Vimizim (Elosulfase- $\alpha$ ) بصورت ویال 5 mg در 5 سی سی سی بوده و مقدار مصرف 2 mg/kg در هفته میباشد .

پیوند مغز استخوان (HSCT) : بر خلاف بیماران مبتلا به MPS تیپ I, II, VI که پیوند مغز استخوان موجب بهبود علائم احشایی میگردد در بیماران MPS-IVA پیوند مغز استخوان در مهمترین علامت این بیماری یعنی درگیری اسکلتی تاثیری ندارد و تا کنون تنها در چند مورد محدود پیوند انجام گرفته است لذا بر خلاف سایر موارد MPS بعنوان یک درمان آلترناتیو هنوز جایگاه محکمی ندارد.

درمانهای حمایتی مانند سایر موارد MPS برای همه بیماران لازم است.

## ج) علائم بالینی و شک به بیماری :

- اختلالات عضلانی اسکلتی : کوتاهی شدید تنه و گردن ، انحنای ستون فقرات ، دررفتگی لگن ، شلی مفاصل ، دفرمیتی شدید استخوان و آرتروز زودرس و پیشرفته
- اختلالات چشمی : شایعترین کدورت قرنیه ، گلوکوم ، کاتاراکت ، آتروفی عصب بیناییو دیستروفی شبکیه
- اختلالات گوارشی : فتق نافی و اینگوینال ، بزرگی کبد و طحال ، مشکلات دندانپلازی و هیپوپلازی مینا
- اختلالات قلبی عروقی : هیپرپلازی بطن چپ و نارسایی دریچه ای
- اختلالات شنوایی : کاهش شنوایی هدایتی و عصبی
- اختلالات تنفسی : انسداد راههای هوایی، محدودیت حرکت قفسه سینه ، عفونت های مکرر ، اختلال خواب

## د) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

### • ارزیابی قبل از شروع درمان :

➤ انجام اقدامات زیر قبل از شروع درمان جهت تشخیص قطعی ضروری است:

○ بررسی وضعیت بالینی (ارزیابی عمومی ، بررسی سیستم عصبی محیطی و مرکزی ، سیستم شنوایی ، بینایی ، تنفسی،

قلبی و عروقی ، عضلانی اسکلتی ، گوارش و کبد و طحال) و رادیولوژیک

- نمونه DBS جهت سنجش کمی آنزیم GALNS به عنوان تست غربالگری و در صورت امکان اندازه گیری GAG ادراری به صورت کمی و کیفی
- بررسی آنزیم GALNS در نمونه لکوسیت تازه یا فیبروبلاست جهت تأیید تشخیص
- بررسی یک آنزیم سولفاتاز دیگرمانند arylsulfatase B و یا iduronate-2- sulfatase و بررسی آنزیم  $\beta$ -galactosidase جهت رد کمبود متعدد سولفاتازها (MSD)، موکولیدوز تیپ II,III و رد MPS تیپ IV-B
- بررسی وجود موتاسیون های ژنتیکی 16q24/3

### • ارزیابی حین انجام درمان :

- در ارزیابی تستهای عملکردی چنانچه FVC کمتر از ۰/۳ لیتر ، 6MWT کمتر از ۳۰ متر و تست زمان طی مسافت ۲۵ پایی ( T25FW ) بیمار منفی باشد: درمان حمایتی
- در صورتی که FVC بیشتر از ۰/۳ لیتر و 6MWT بیشتر از ۳۰ متر و یا تست زمان طی مسافت ۲۵ پایی ( T25FW ) بیمار مثبت باشد :
- چنانچه نظر پزشک مثبت باشد و اختلالات اسکلتی خفیف باشد پیوند سلول بنیادی قابل انجام است
- در غیر اینصورت آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه انجام میشود و ارزیابی مجدد موارد ذیل انجام میشود :
  - ❖ افزایش ۱۵ تا ۲۰ درصدی در تست 6MWT
  - ❖ افزایش میزان ۲۰ درصدی در MVV یا ۵ درصد در FEV1 یا FVC
  - ❖ کاهش میزان ۲۰ درصدی کراتان سولفات در ادرار
  - ❖ کمتر از ۱۰ درصد کاهش در EF
  - ❖ بهبود وضعیت زندگی یا کاهش درد
- ۱- چنانچه حداقل در ۴ مورد از ۵ مورد فوق نتیجه مثبت حاصل نشود : قطع آنزیم درمانی و درمان حمایتی
- ۲- اگر از ۵ مورد فوق در ۴ مورد به نتیجه مطلوب نائل شویم ارزیابی مجدد بیمار از نظر کمپلینانس لازم است:
- الف : شرایط بیمار مورد قبول باشد (کمتر از سه وقفه درمانی طی یک سال): ادامه آنزیم درمانی

ب : شرایط غیر قابل قبول باشد (بیش از سه وقفه درمانی طی یک سال) و یا عدم تمایل بیمار به ادامه آنزیم درمانی: قطع آنزیم و شروع درمان حمایتی و یا بر حسب شرایط بیمار پیوند سلول بنیادی توصیه می‌گردد.

### • کنترل عوارض جانبی انجام درمان :

**عوارض:** شایعترین عوارض که در بیش از ۱۰٪ بیماران دیده شده شامل تب و لرز، تهوع، استفراغ، سردرد، خستگی و درد شکمی بوده اما مهمترین عوارض گزارش شده شامل آنافیلاکسی، سرفه، آریتم، گلودرد، کهیر، برافروختگی، راش، سیانوز، افت فشارخون، تنگی نفس، درد قفسه سینه و علائم گوارشی است. معمولا عوارض در ۱۲ هفته اول شایعتر است و پس از آن کمتر میشود. منظور از عوارض بسیار شایع موارد  $\leq 1/10$ ، شایع  $\geq 1/100$  و  $< 1/100$ ، ناشایع  $\geq 1/1000$  و  $< 1/1000$ ، نادر  $\geq 1/10000$  و  $< 1/10000$  و بسیار نادر  $\geq 1/100000$  و  $< 1/100000$  میباشد.

در صورت آنافیلاکسی و یا واکنش‌های حساسیتی شدید، تزریق دارو بایستی بلافاصله قطع و درمان مناسب شروع شود. تجویز آنتی هیستامین و تب بر ۳۰-۶۰ دقیقه پیش از تزریق از بروز حساسیتهای شدید جلوگیری نموده و توصیه میشود.

**Table 2: Adverse reactions in patients treated with Vimizim**

MedDRA System organ class	MedDRA Preferred term	Frequency
Immune system disorders	Anaphylaxis	Uncommon
	Hypersensitivity	Common
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Dizziness	Very common
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Dyspnoea	Very common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, vomiting, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, abdominal pain, nausea	Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common
	Chills	Very common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common

جدول معاینات دوره ای بیماران جهت پیگیری :

ASSESSMENT <sup>a</sup>	AT DIAGNOSIS <sup>b</sup>	FOLLOW-UP FREQUENCY <sup>a</sup>	AS NEEDED <sup>b</sup>	PRE-ERT <sup>b</sup>
<b>Medical history</b>	X	Every visit		
<b>Physical examination</b>	X	Every visit		X
<b>Upper limb function</b> • Standardized function test	X	Annually		X
<b>Hips and lower extremities</b> • Hips/pelvis: radiograph • Lower extremities: radiograph	X X		X X	
<b>Spine/spinal cord compression</b> • Plain radiograph • MRI • CT scan	X X	Every 1-3 years Annually	X	
<b>Cardiac function</b> • ECG • Echocardiogram • Heart rate	X X X	Every 1-3 years Every 2-3 years Annually	X X	
<b>Respiratory function</b> • Lung function • Breathing capacity • Ability to exercise • Overnight sleep study	X X X X	Annually Annually Annually Annually		X X X
<b>Neurological function</b> • Neurological exam	X	Every visit (minimally every 6 months)		X
<b>Ophthalmological function</b> • Vision assessment • Evaluate eye shape irregularities	X X		X X	
<b>Hearing</b> • Hearing assessment	X	Annually		
<b>Dental evaluation</b> • Evaluation of oral health by dentist	X	Annually		
<b>Endurance</b> • 6MWT • Timed 25-foot walk	X X	Annually Annually	X X	X X
<b>Growth</b> • Height and length • Weight • Head circumference (infants ≤3 years) • Pubertal stage (age 9 until mature)	X X X X	Every visit Every visit Every visit Every visit		X X X
<b>Disease burden</b> • Pain assessment • QoL questionnaire • Functional test • Activities of daily living questionnaire	X X X X	Every 6 months Annually Annually Annually		X X X X
<b>Evaluation by physiotherapist</b>	X	Annually	X	

<sup>a</sup>For additional information, consult the Guidelines.

Abbreviations: 6MWT, 6-minute walk test; CT, computed tomography; ECG, electrocardiogram; MRI, magnetic resonance imaging; QoL, quality of life.

## د) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:

فوق تخصص غدد

## ه) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

فوق تخصص خون و سرطان و فوق تخصص غدد اطفال

## و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

۱- استانداردهای پرسنل بخش پیوند برای بیماران کاندید پیوند

۲- استانداردهای پرسنل بخش تزریق (پرستار دوره دیده) برای بیماران کاندید آنزیم درمانی

## ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

براساس استانداردهای ابلاغی وزارت بهداشت در بخش پیوند مغز استخوان و دستورات عمل های بخش تزریق دارو (آنزیم) در بیمارستان

## ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

تجهیزات سرمایه ای بخش های تزریق دارو و پیوند سلولی

## ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

مطابق استانداردهای بخش تزریق دارو و بخش پیوند سلولی

## ن) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

نکته مورد تأکید، بستری موقت بیمار در بخش بیمارستانی تزریق داروی وریدی جهت آنزیم درمانی حداقل به مدت ۴ ساعت می باشد.

## راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

مقدار پیشنهادی داروی ویمیزیم  $2\text{mg/kg}$  و هفته ای یکبار است. کل حجم تزریق باید در مدت ۴ ساعت براساس جدول ذیل انفوزیون شود. زمانی که دارو در  $100\text{ml}$  رقیق می شود، سرعت انفوزیون باید  $3\text{ml/h}$  باشد. سرعت انفوزیون بر اساس میزان تحمل بیمار ممکن است هر ۱۵ دقیقه افزایش یابد، بر اساس جدول ابتدا سرعت تزریق به  $6\text{ml/h}$  رسانده سپس مقدار را هر ۱۵ دقیقه با  $6\text{ml/h}$  افزایش یابد تا زمانیکه حداکثر آن به  $36\text{ml/h}$  برسد.

حجم و سرعت پیشنهادی برای تزریق								
مرحله : ۷	مرحله : ۶	مرحله : ۵	مرحله : ۴	مرحله : ۳	مرحله : ۲	مقدار تزریق در مرحله اول و آغازین ۰-۱۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	کل حجم تزریق (میلی لیتر)	وزن بیمار (کیلوگرم)
بیشتر از ۹۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۷۵-۹۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۶۰-۷۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۴۵-۶۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۳۰-۴۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۱۵-۳۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۳	۱۰۰	< ۲۵
۳۶	۳۰	۲۴	۱۸	۱۲	۶	۶	۲۵۰	≥ ۲۵

### فرم ثبت مشخصات بیماران متابولیک

استان: دانشگاه :  
شهر: بیمارستان / درمانگاه :  
پزشک درمانگر بخش ( فوق تخصص غدد اطفال ) :

### اطلاعات عمومی بیمار

نام : نام خانوادگی :  
نام پدر : کد ملی :  
سال تولد : جنسیت : زن  مرد   
نوع بیمه : خدمات درمانی  تامین اجتماعی  نیروهای مسلح  کمیته امداد  سایر  شماره بیمه :  
استان محل سکونت : شهر محل سکونت :  
نشانی :  
تلفن همراه : تلفن ثابت :

### مشخصات بیماری

تشخیص قطعی بیماری :  
سن تشخیص بیماری : ..... ماهگی  
سن شروع درمان : .... ماهگی  
وضعیت خویشاوندی پدر و مادر : غریبه  خویشاوند   
آزمایش تشخیصی: Enzyme Assay  آزمون ژنتیک   
سابقه بیماری در بستگان بیمار : خواهر  برادر  سایر بستگان

### نوع درمان فعلی

۱- آنزیم درمانی  ۲- پیوند سلولی  ۳- درمان حمایتی  ۴- فاقد درمان

### پیشنهاد پزشک معتمد

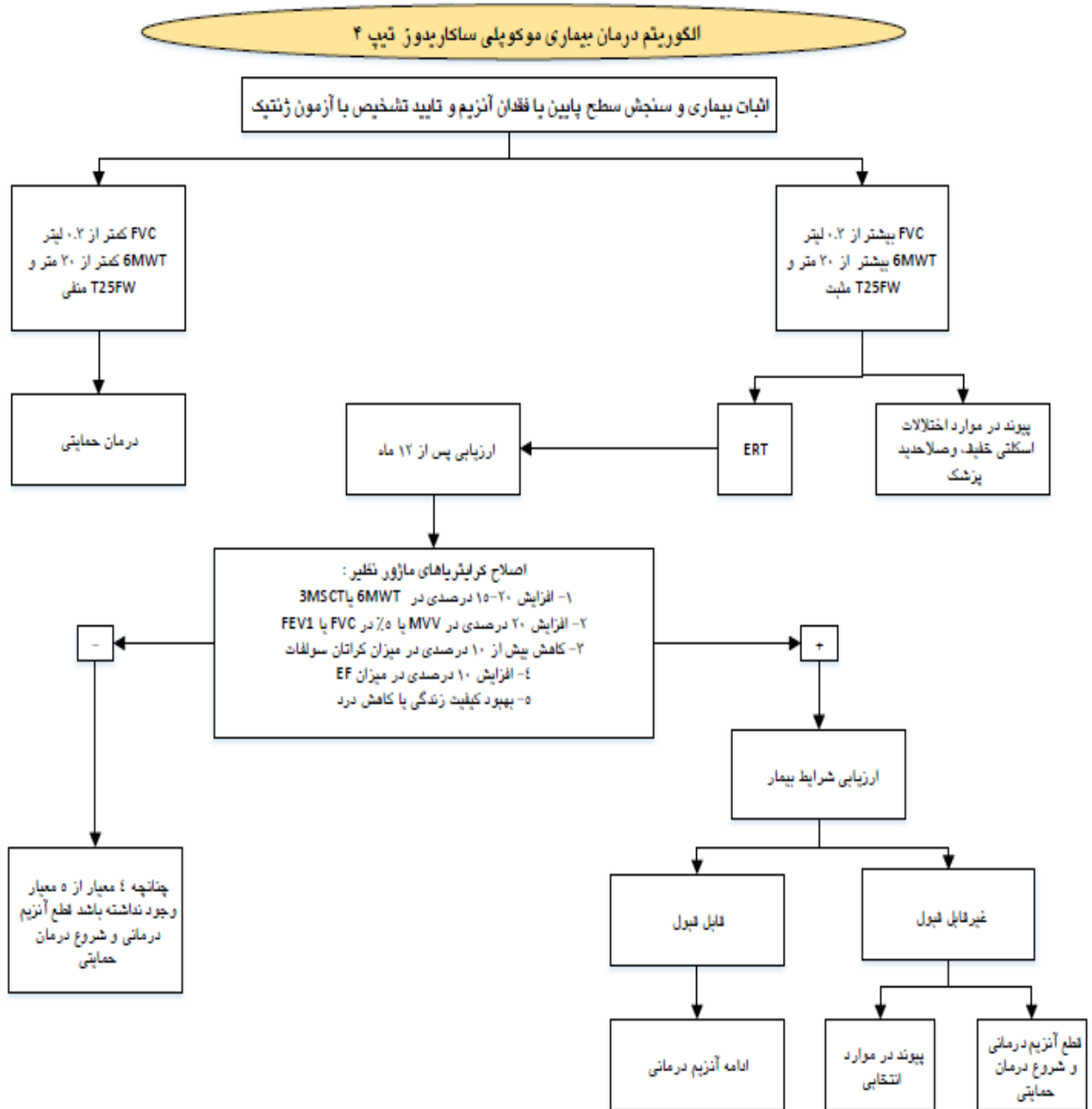
۱- تشخیص قطعی بیمار محرز نیست و نیاز به انجام مجدد : Enzyme Assay  آزمون ژنتیک  دارد .  
۲- تشخیص بیماری محرز ، روش درمانی پیشنهادی با توجه به سوابق و شرایط بالینی بیمار و براساس استاندارد خدمت ابلاغی : ادامه آنزیم درمانی  معرفی برای پیوند سلولی  شروع درمان حمایتی  می باشد .

نام و نام خانوادگی پزشک معتمد :

مهر - امضا :

تاریخ :

## الگوریتم درمان موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴



➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.



بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴ (مورکیو سندرم)

توضیحات	تواتر خدمتی		محل ارائه خدمت	کنتراندیکاسیون	اندیکاسیون			ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	افراد صاحب صلاحیت تجویز	کاربرد خدمت	عنوان استاندارد
	فواصل انجام آنزیم درمانی	تعداد دفعات مورد نیاز آنزیم درمانی			آنزیم درمانی	درمان حمایتی	پیوند سلول بنیادی				
<p>➤ علائم بالینی :</p> <p>درگیری قلبی عروقی، اختلالات تنفسی، اختلالات بینایی و شنوایی، درگیری گوارشی و اسکلتی</p> <p>➤ تستهای عملکردی نرمال :</p> <p>FVC بیشتر از ۳/۰ لیتر ، MWT۶ بیشتر از ۳۰ متر و T25FW مثبت</p> <p>➤ معیارهای گروه A شامل :</p> <p>افزایش ۱۵ تا ۲۰% در تست پیاده روی ۶ دقیقه یا MSCT۳ - افزایش ۲۰% در mv۵ یا در درصد در FEV1 یا FVC - کاهش ۲۰% در میزان کراتان سولفات از سطح پایه - کاهش کمتر از ۱۰% در میزان EF - بهبود کیفیت زندگی - کاهش درد (چنانچه ۴ مورد از ۵ مورد وجود داشته باشد درمان موثر محسوب می شود)</p>	هفتگی ، بصورت 2mg/kg	با نظر پزشک درمانگر آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ارزیابی مجدد	بیمارستان	<p>➤ حساسیت شدید و غیر قابل کنترل به دارو</p> <p>➤ بیماری تهدید کننده حیات</p> <p>➤ بی حسی و فلج اندام ها</p> <p>➤ بی اختیاری ادرار و مدفوع</p> <p>➤ بارداری</p>	<p>۱. تست ها و شاخص های عملکردی غیر نرمال</p> <p>۲. عدم وجود معیارهای گروه A (چنانچه حداقل در ۴ مورد از ۵ گروه A نتیجه مثبت حاصل نشود: آنزیم درمانی قطع و درمان حمایتی شروع می شود.</p>	در حال حاضر ندارد	<p>• وجود علائم بالینی</p> <p>• فقدان یا کمبود آنزیم (GALNS) در لوکوسیت یا فیبروبلاست در کنار نرمال بودن یک آنزیم سولفاتاز دیگر مانند arylsulfatase B یا iduronate-2- sulfatase و نرمال بودن آنزیم <math>\beta</math>-galactosidase</p> <p>یا</p> <p>• وجود موتاسیون ژنتیکی q24/3۱۶-۴. تست های عملکردی نرمال</p> <p>• آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ادامه آن در صورت وجود معیارهای گروه A</p>	فوق تخصص اطفال	فوق تخصص اطفال	بستری موقت (حداقل به مدت ۴ تا ۶ ساعت در بخش تزریق دارویی مستقر در بیمارستان)	آنزیم درمانی (ویمیزیم)، درمان حمایتی در بیماران موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴ (مورکیو سندرم)

➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

- ١- CJ. Hendriksz, K I. Berger, R Giugliani, P Harmatz, CKampmann, WG. Mackenzie, J Raiman, MS Villarreal, and R Savarirayan. International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome. *Am J Med Genet Part A*, 2014; 167A:11-25
- ٢- A Guide to Understanding MPS IV .National MPS Society: [www.mpsociety.org](http://www.mpsociety.org)
- ٣- Timothy C. Wood & Katie Harvey & Michael Beck, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:293–307 DOI 10.1007/s10545-013-9587-1
- ٤- Christian J. Hendriksz & Maisoon Al-Jawad & Kenneth I. Berger, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:309–322 DOI 10.1007/s10545-012-9459-0
- ٥- Christian J. Hendriksz, Barbara Burton, Thomas R. Fleming, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis* (2014) DOI 10.1007/s10545-014-0715-6
- ٦- Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. The Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. November 19, 2013
- ٧- American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117, 2002. DOI: 10.1164/rccm.166/1/111
- ٨- A. M. Montaño · S. Tomatsu · G. S. Gottesman · M. Smith · T. Orii. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* (2007) 30:165–174 DOI 10.1007/s10545-007-0529-7
- ٩- Kaustuv Bhattacharya, Shanti Balasubramaniam, Yew Sing Choy, et al. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Bhattacharya et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:192
- ١٠- Christian J. Hendriksz , Roberto Giugliani , Paul Harmatz, et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Molecular Genetics and Metabolism* 114 (2015) 178–185
- ١١- National Institute for Health and Care Excellence Managed Access Agreement – Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type Iva. Issue date: November 2015
- ١٢- d.S.M.R. G2M, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucopolysaccharidose. [http://www.sfce.sfpediatric.com/sites/default/files/recommandations/pnds\\_-\\_mucopolysaccharidoses.pdf](http://www.sfce.sfpediatric.com/sites/default/files/recommandations/pnds_-_mucopolysaccharidoses.pdf) (2016).
- ١٣- NIH, Managed Access Agreement, Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVA <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/resources/managed-access-agreement-december-2015-2238935869> (2015).
- ١٤- M.v. Volksgezondheid, [https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-actueel/nieuws/2016/medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/Document/1603-medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/Medicijn + Vimizim + onvoldoende + effectief +bij + zeldzame-stofwisselingsziekte.pdf](https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-actueel/nieuws/2016/medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/Document/1603-medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/Medicijn%20+ Vimizim + onvoldoende + effectief +bij + zeldzame-stofwisselingsziekte.pdf) (2016)
- ١٥- Shunji Tomatsu, Eriko Yasuda, Pravin Patel, et al. Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Future Therapies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 September ; 12(0 1): 141–151.
- ١٦- Yasutsugu Chinen Takeshi Higa , Shunji Tomatsu , Yasuyuki Suzuki ,Tadao Orii , Nobuyuki Hyakuna. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 1 (2014) 31–41
- ١٧- Jianmin Wang, Zuo Luan, Hua Jiang, Jianpei Fang, Maoquan Qin, Vincent Lee, Jing Chen. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thirty-Four Pediatric Cases of Mucopolysaccharidosis—A

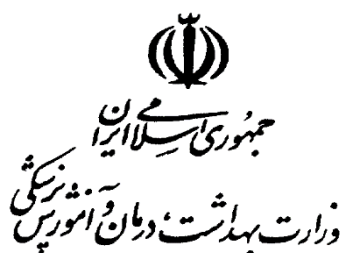
Ten-Year Report from the China Children Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 2100–2108

١٨- Shaukat Khana, Carlos J. Alméciga-Díaz, Kazuki Sawamoto et.al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab.* 2017 ; 120(1-2): 78–95. doi:10.1016/j.ymgme.2016.11.007.

١٩- Aboul Nasr A1, Fateen E. Prenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses (MPS): the first Egyptian experience. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(9):310-4.

٢٠- Guo YB1, Ai Y, Zhao Y, Tang J, Jiang WY, Du ML, Ma HM, Zhong YF. [Rapid prenatal genetic diagnosis of a fetus with a high risk for Morquio A syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2012 Apr;29(2):126-30. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.02.002.

٢١- Wafa Qubbaj, Aida I. Al-Aqeel, Zuhair Al-Hassn, and et.al. Preimplantation genetic diagnosis of Morquio disease. *Prenatal Diagnosis.* 2008; 10:900-903



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه خدمت

موکوبلی سارکاریدونیس تیپ شش

(سدروم مارتولامی)

خردادماه ۱۳۹۷

**تنظیم و تدوین: کمیته علمی مشورتی بیماریهای متابولیک – معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان  
نویسندگان:**

**دکتر آریا ستوده (نویسنده مسئول)**

**با همکاری (به ترتیب حروف الفبا):**

**۱- دکتر شکوه پوربابایی**

**۲- دکتر پیمان سرخیل**

**۳- دکتر شاداب صالح پور**

**۴- دکتر محمدرضا علایی**

**۵- دکتر داود امیر کاشانی**

**تحت نظارت فنی:**

**مدیریت درمان بیماریهای معاونت درمان**

**گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت**

**دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت**

**دکتر جمشید کرمانچی، دکتر محمد عقیقی**

**فرانگ ندرخانی، دکتر مریم خیری**

## مقدمه:

بیماری موکوپلی ساکاریدوز نوع ۶ (MPS VI) (MIM # 253200) بیماری ذخیره ای لیزوزومی می باشد که به علت کمبود آنزیم Arylsulfatase B بوده که منجر به تجمع درماتان سولفات در بافتها می گردد. این بیماری همه سیستم های بدن غیر از مغز را درگیر کرده و پیشرونده می باشد. شیوع آن از ۱ / ۴۳۲۶۱ ( در مهاجران ترک آلمان) تا ۱ / ۵۰۵۱۶۰ (در سوئد) در تولد زنده می باشد.

## نام های دیگر بیماری :

MPS 6 ، سندروم مارتولامی ، کمبود آریل سولفاتاز B (کمبود ASB) می باشد.

## تعریف :

موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۶ بیماری اتوزومال مغلوب بوده که به علت موتاسیون در ژن آریل سولفاتاز B (ARSB) در محل کروموزوم ۵ ( 5q13 – 5q14 ) اتفاق می افتد. موتاسیون پاتوزن در این ژن باعث فقدان یا کاهش عملکرد آنزیم ASB و در نتیجه تجمع سلولی glycosamine glycan (GAG) نوع درماتان سولفات و صدمه سلولی می گردد . این نوع MPS ۳ درصد کل انواع MPS در هلند و ۱۶ درصد در پرتغال و ۱۸/۵ درصد در برزیل می باشد همچنین موتاسیون شایع در ۲۳ درصد آل های بیماران پرتغالی و برزیلی 1533 del 23 می باشد.

## الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین):

تشخیص و درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۶ – سندرم مارتولامی

## ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

آنزیم درمانی – پیوند سلول های بنیادی – درمان حمایتی

## ج) علائم بالینی و شک به بیماری :

- اختلالات گوش و حلق و بینی : کلفتی بینی و لب و زبان ، اختلالات شدید شنوایی و اوتیت میانی راجعه ، آپنه زمان خواب و عفونت ریوی و ترشحات غلیظ مجاری تنفسی ، کاهش حجم و کارکرد ریوی
- اختلالات قلبی عروقی : کاردیومیوپاتی ، اختلالات دریچه ای ، تنگی عروق کرونر و هیپرتانسیون
- اختلالات چشمی : کدورت قرنیه ، اختلالات عصب رتین ، فشار بالای چشم و گلوکوم
- اختلالات اسکلتی : کوتاهی قد ، اختلالات مفاصل ، صورت زمخت ، صدمه به نخاع ، محدودیت حرکت و کنتراکچر
- اختلالات عصبی : بالا رفتن فشار داخل مغز ، استنوز گردن و فشار روی نخاع و دردهای شدید
- اختلالات گوارشی : فتق نافی و اینگوئینال ، بزرگی کبد و طحال

## د) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

### • ارزیابی قبل از شروع درمان:

➤ انجام اقدامات زیر قبل از شروع درمان جهت تشخیص قطعی ضروری است:

- بررسی وضعیت بالینی (ارزیابی عمومی، بررسی سیستم عصبی محیطی و مرکزی، سیستم شنوایی، بینایی، تنفسی، قلبی و عروقی، عضلانی اسکلتی، گوارش و کبد و طحال) و رادیولوژیک
- نمونه DBS جهت سنجش کیفی آنزیم کمتر از ۱۰ درصد
- بررسی وجود موتاسیون های ژنتیکی 5q13-5 q14

### • ارزیابی حین انجام درمان:

- در ارزیابی تستهای عملکردی چنانچه FVC کمتر از ۸۰ درصد، EF کمتر از ۵۶ درصد، 6MWT کمتر از ۳۵۰ متر و آپنه خواب بیشتر از یک بار در ساعت زیر سن ۱۸ و بیشتر از ۵ بار در ساعت بالای ۱۸ سال مجدد بیمار :: آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه سپس ارزیابی مجدد از نظر بهبود چشمگیر شاخص ها (FEV1 بیشتر از ۷۰ درصد، FVC بیشتر از ۸۰ درصد، EF بیشتر از ۵۶ درصد): ادامه آنزیم درمانی به مدت ۱۲ هفته یا تا زمان پیدا شدن دهنده مناسب: ارجاع برای شورای عالی پیوند و انجام پیوند سلولی
- در صورت بهبود نسبی شاخص ها به میزان ۱۰ درصد:: ادامه آنزیم درمانی
- در صورت عدم بهبودی و بروز حساسیت شدید و غیر قابل کنترل به دارو و عدم مراجعه به موقع و عدم بهبود شاخص ها به میزان ۱۰٪: مشورت با والدین و قطع آنزیم درمانی و شروع درمان های حمایتی
- چنانچه FEV1 بیشتر از ۷۰ درصد و FVC بیشتر از ۸۰ درصد و EF بیشتر از ۵۶ درصد: آنزیم درمانی به مدت ۱۲ هفته یا تا زمان پیدا شدن دهنده مناسب سپس ارجاع به شورای عالی پیوند و انجام پیوند سلولی
- در صورت ناموفق بودن پیوند، تا پیوند بعدی آنزیم درمانی باید ادامه یابد.

## جدول معاینات دوره ای بیماران جهت پیگیری :

برنامه ارزیابی و پیگیری بیماران MPS VI

خدمت	بررسی ابتدائی	بررسی سالیانه	بررسی در صورت لزوم
<b>طاق (endurance)</b>			
تست ۶ دقیقه راه رفتن	*	*	
بالا رفتن پله به مدت ۳ دقیقه	*	*	
<b>چشمی</b>			
بررسی دید چشم	*	*	
معاینه قرنیه	*	*	
اندازه گیری فشار چشم	*	*	
معاینه فوندوسکوپی	*	*	
<b>گوش</b>			
ادیومتری	*	*	
<b>قلبی</b>			
اکوکاردیوگرافی	*	*	
ECG	*	*	
فشار خون	*	*	
<b>الکتروفیزیولوژی</b>			
سرعت هدایت عصبی (NCV)	*	*	*
<b>تست های ریوی</b>			
FVC	*	*	
FEV	*	*	
آپنه زمان خواب	*	*	
<b>روماتولوژی</b>			
بررسی حرکات مفاصل	*	*	
<b>رادیولوژی</b>			
فیلم hip (AP، نمای لاترال)	*	*	*



*		*	لگن، مهره های گردن
*		*	MRI مغز و نخاع
			<b>آزمایشگاه</b>
	*	*	GAG ادرار

• **کنترل عوارض جانبی ناشی از درمان:**

اکثر بیماران آنتی بادی IgG ضد Galsulfase بین ۸-۴ هفته می سازند لیکن اثر سوئی روی درمان نمی گذارد.

شایعترین عوارض تب، راش پوستی، خارش، حالت تهوع، سردرد و تنگی نفس می باشد که می توان با دادن آنتی هیستامین ۱-۰/۵ ساعت قبل از شروع انفوزیون از آن جلوگیری نمود.

گاهاً با درمان فشار روی نخاع پس از درمان با ناگلایزیم افزایش می یابد و باعث علائمی از قبیل درد پشت، فلج پاها، بی اختیاری مدفوع و ادرار می شود که در حین درمان باید به آن توجه شود.

**د) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:**

فوق تخصص غدد

**ه) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:**

فوق تخصص خون و سرطان و فوق تخصص غدد اطفال

**و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:**

۱- استانداردهای پرسنل بخش پیوند برای بیماران کاندید پیوند سلولی

۲- استانداردهای پرسنل بخش تزریق (پرستار دوره دیده) برای بیماران کاندید آنزیم درمانی

۳- شورای پیوند شامل فوق تخصص های غدد، خون، قلب، ریه، اعصاب، طب فیزیکی اطفال یا فیزیوتراپیست، ارتوپد،

**ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:**

بر اساس استانداردهای ابلاغی وزارت بهداشت در بخش پیوند مغز استخوان و دستورالعمل های بخش تزریق دارو (آنزیم) در بیمارستان

**ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:**

تجهیزات سرمایه ای بخش های تزریق دارو و پیوند سلولی

**ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:**

مطابق استانداردهای بخش تزریق دارو و بخش پیوند سلولی

**ن) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:**

بستری موقت بیمار در بخش بیمارستانی برای تزریق داروی وریدی جهت آنزیم درمانی حداقل به مدت ۴ ساعت می باشد و تا ۲ ساعت پس از انفوزیون بیمار باید تحت نظر باشد.

### فرم ثبت مشخصات بیماران متابولیک

استان: دانشگاه :  
شهر: بیمارستان / درمانگاه :  
پزشک درمانگر بخش ( فوق تخصص غدد اطفال ) :

### اطلاعات عمومی بیمار

نام : نام خانوادگی :  
نام پدر : کد ملی :  
سال تولد : جنسیت : زن  مرد   
نوع بیمه : خدمات درمانی  تامین اجتماعی  نیروهای مسلح  کمیته امداد  سایر  شماره بیمه :  
استان محل سکونت : شهر محل سکونت :  
نشانی :  
تلفن همراه : تلفن ثابت :

### مشخصات بیماری

تشخیص قطعی بیماری :  
سن تشخیص بیماری : ..... ماهگی  
سن شروع درمان : .... ماهگی  
وضعیت خویشاوندی پدر و مادر : غریبه  خویشاوند   
آزمایش تشخیصی: Enzyme Assay  آزمون ژنتیک   
سابقه بیماری در بستگان بیمار : خواهر  برادر  سایر بستگان

### نوع درمان فعلی

۱- آنزیم درمانی  ۲- پیوند سلولی  ۳- درمان حمایتی  ۴- فاقد درمان

### پیشنهاد پزشک معتمد

۱- تشخیص قطعی بیمار محرز نیست و نیاز به انجام مجدد : Enzyme Assay  آزمون ژنتیک  دارد .  
۲- تشخیص بیماری محرز ، روش درمانی پیشنهادی با توجه به سوابق و شرایط بالینی بیمار و براساس استاندارد خدمت  
ابلاغی : ادامه آنزیم درمانی  معرفی برای پیوند سلولی  شروع درمان حمایتی  می باشد .

نام و نام خانوادگی پزشک معتمد :

مهر - امضا :

تاریخ :

## م راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

- الگوریتم راهنمای بالینی درمان MPS تیپ ۶ در ایران

هدف از راهنمای درمان بهتر کردن استانداردهای درمان در راستای بهبود کیفیت مراقبت های سیستم بهداشتی می باشد. این راهنما باید اسباب قوی برای استفاده از داروها به صورت مستدل و معقول باشد که منافع بیمار و هزینه مراقبت های پزشکی را باید مد نظر قرار دهد (۱۹). باتوجه به مرور مقالات و راهنماهای درمانی کشورهای مختلف در خصوص بیماری MPS تیپ ۶ الگوریتم موجود نیز در استاندارد لحاظ شده است.

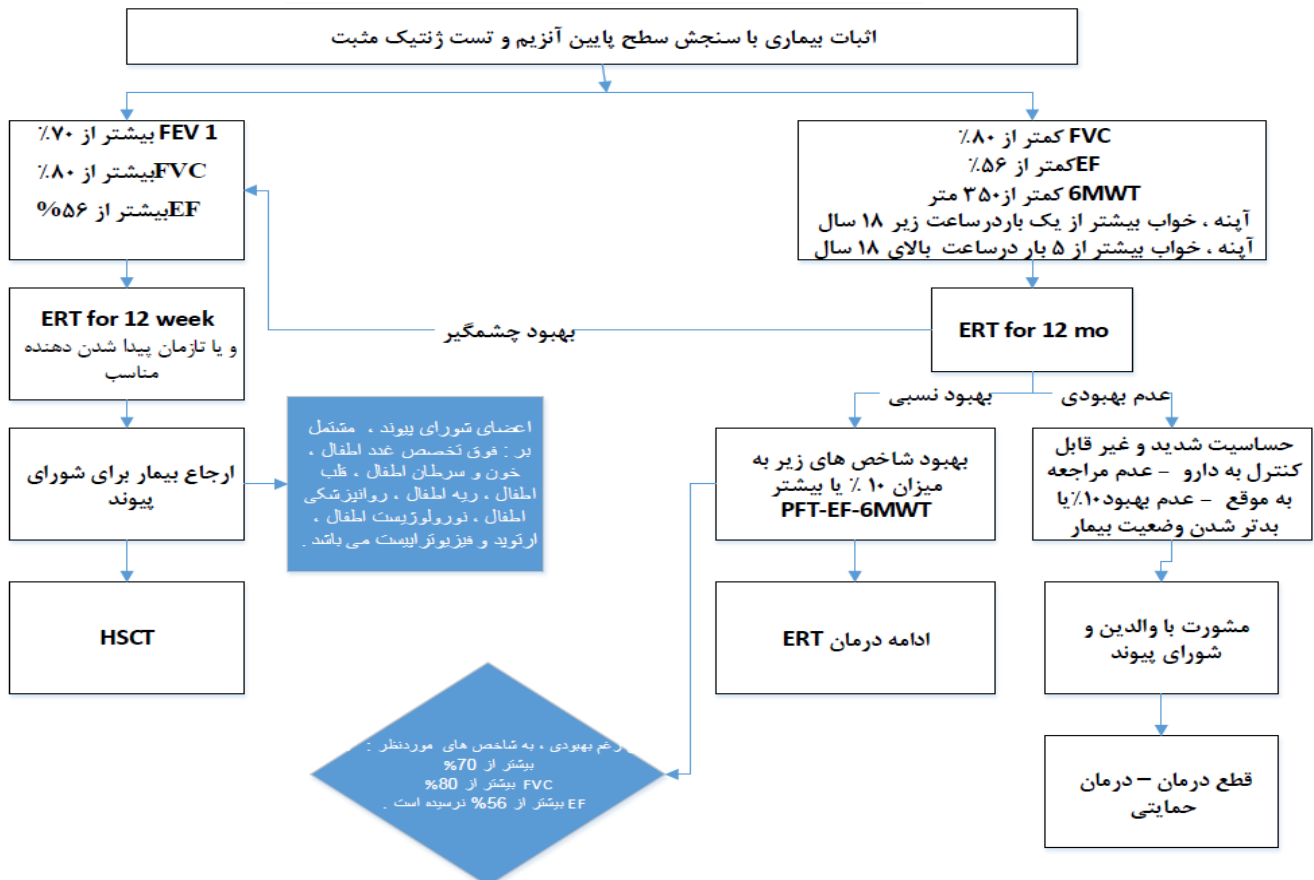
نحوه تزریق و محاسبه دوز درمانی:

این ماده در ویالهای 5mg/5ml حاوی 1mg/ml وجود دارد. دوز درمانی تزریق به صورت انفوزیون 1mg/kg هر هفته می باشد. نحوه محاسبه:

تعداد کل ویال مورد نیاز در هفته = ویال/5mg ÷ میزان ml ناگلازایم = ناگلازایم 1mg/ml × وزن برحسب کیلوگرم

باید در ۲۵۰-۱۰۰ CC نرمال سالین ریخته شده و در عرض ۴ ساعت انفوزیون شود. بهتر است ۲/۵٪ مایع در یک ساعت اول و بقیه آن ۹۷/۵٪ آن در عرض سه ساعت بعدی انفوزیون شود.

### الگوریتم درمان موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۶



➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۶ (مارتولامی سندرم)

عنوان استاندارد	کاربرد خدمت		افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	اندیکاسیون			کنترل اندیکاسیون	محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی		توضیحات
	بستری	بستری موقت			پیوند سلول بنیادی	پیوند سلول بنیادی	آنزیم درمانی			درمان حمایتی	آنزیم درمانی	
آنزیم درمانی (ناگلزایم)، پیوند سلول بنیادی، درمان حمایتی در بیماران موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۶ (مورکیو سندرم)	جهت پیوند سلول بنیادی طبق قوانین و ضوابط بخش پیوند	مدت ۴ تا ۶ ساعت جهت آنزیم درمانی	فوق تخصص سرطان، فوق تخصص اطفال	فوق تخصص سرطان، فوق تخصص اطفال	شرح حال خانوادگی مثبت وجود علائم بالینی فقدان یا کمبود آنزیم آرریل سولفاتاز B در لکوسیت و رد کمبود مالتیپل سولفاتازها وجود موتاسیون ژنتیکی 5q13، 5q14	شرح حال خانوادگی مثبت وجود علائم بالینی تستهای عملکردی نرمال در شروع درمان و یا پس از ۱۲ هفته آنزیم درمانی داشته‌اند	حساسیت شدید و غیرقابل کنترل به دارو کنترل به دارو عدم مراجعه به موقع	حساسیت شدید و غیرقابل کنترل به دارو بیماری تهدید کننده حیات وجود آسپهای شدید که با آنزیم درمانی بهبود نمی یابد وجود اشکالات شدید یادگیری	بیمارستان	آنزیم درمانی: با نظر پزشک درمانگر آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ارزیابی مجدد پیوند سلول بنیادی: با نظر پزشک درمانگر حداکثر ۱ تا ۲ بار امکان پذیر است	آنزیم درمانی: هفتگی، بصورت 1mg/kg	علائم بالینی شامل: درگیری قلبی ریوی، علائم عضلانی اسکلتی، درگیری بینایی و شنوایی، درگیری سیستم عصبی و درگیری گوارشی تستهای عملکردی نرمال شامل: FVC بیشتر از ۸۰٪ - تست پیاده روی ۶ دقیقه بیشتر ۳۵۰ متر، EF بیشتر از ۵۶٪، FEV1 بیشتر از ۷۰٪ و تست آپنه نرمال (آپنه زمان خواب کمتر از یک بار در ساعت در زیر ۱۸ سال و کمتر از ۵ بار در ساعت در بالای ۱۸ سال)

➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

- 1- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al.: Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany . *J Inherit Metab Dis* 2005, 28:1011-1017
- 2- Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A: Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr* 2008, 97:1577-1581
- 3- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van WEELY S, et al. : The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands.
- 4- Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R: Selective screening of 10,000 high risk BRAZILIAN Patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur Jpediatr* 1997 , 156:650-654.
- 5- Petry MF, Dieter T, Burin M, Giugliani R, Leistner S: Identification of a novel mutation in the ARSB gene that is frequent among Brazilian MPSVI Patients. *Genet Test* 2003, 7:347-349
- 6- Valayanno poulos et . al. Mucopoly Saccharidosis VI orphaned journal of Rare Diseases . 2010, 5:5
- 7- Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007 m 28: 897 -903
- 8- Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall C, Lidchi V, Chong K, Vellodi A. Bone marrow transplantation for Maroteaux \_ Lamy syndrome (MPS VI) : Long – term follow – up . *J Inherit Metab Dis* . 1999 , 22:50 \_ 62 [PubMed: 10070618]
- 9- Malatack J, Consolini D, Bayever E The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease . *Pediatr Neurol* . 2003, 29:391 \_ 403. [PubMed:14684234]
- 10- Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders : enzyme replacement , small molecules and gene therapy. *Hum Genet* . 2007 ;121:1-22. [PubMed:17089160]
- 11- Boelens J. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism . *J Inherit Metab Dis* . 2006;29:413-420. [PubMed: 16763911]
- 12- Orchard P, Blazar B, Wagner J, Charnas L, Krivit W, Tolar J. Hematopoietic cell therapy for metabolic disease. *J Pediatr*. 2007;151:340-346[PubMed:17889065]
- 13- Rovelli A. The controversial and changing role of haematopoietic cell transplantation for lysosomal storage disorders: an update *Bone Marrow . Transplant* . 2008;41:S87-89
- 14- McGovern MM, Ludman MD, Short MP, et al. Bone marrow transplantation in Maroteaux-Lamy syndrome (MPS type 6): status 40 months after BMT. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986;22:41-53
- 15- Herskhovitz E, Young E, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux- Lamy syndrome (MPS VI): long- term follow-up . *J Inherit Metab Dis* 1999;22:50-62.
- 16- Aldenhoven et al.: Hematopoietic cell Transplantation for Mucopolysaccharidosis Patients Is Safe and Effective: Results after Implementation of International Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015)1106-1109
- 17- J. Wang et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thirty- Four Pediatric Cases of Mucopolysaccharidosis – A Ten – Year Report from the China Children Transplant Group *Biol Blood Marrow Transplant* 22 (2016) 2100- 9b8
- 18- Dr . ZE wraith Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type VI

19- Developing guidelines, Implementing, and Monitoring The use of standard Treatment Guidelines,a SIAPS HOW- TO Manual.

20- Guideline for treatment of lysosomal storage diseases by enzyme replacement therapy in Malaysia