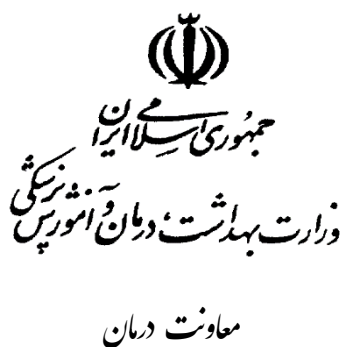




دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه خدمت

موکوبی سارکاریدونیس تیپ شش (سندروم مار اتولامی)

نسخه دوم

تابستان ۱۴۰۰

**تنظیم و تدوین: کمیته علمی مشورتی بیماریهای متابولیک – مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها – معاونت درمان  
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی**

**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:**

**گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت**

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

**دکتر مهدی یوسفی، 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 پاتوژن 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 آلل 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 کتتراکچر
- 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 و ادامه آنزیم درمانی تا ۳ ماه بعد از پیوند
- 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 : به منظور انجام پیوند سلولی می بایست آنزیم درمانی به مدت ۱۲ هفته یا تا زمان پیدا شدن دهنده مناسب صورت گرفته و سپس ارجاع به شورای عالی پیوند و انجام پیوند سلولی و آنزیم درمانی حین پیوند و تا ۳ ماه پس از پیوند نیز ادامه یابد .
- 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>طاقة (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 فوندوسکوپي            | *             | *             |                    |
| <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. گاهی 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 اطفال

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

فوق تخصص خون و سرطان اطفال 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

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

مطابق استانداردهای بخش تزریق دارو و بخش 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

- 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:

#### 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:

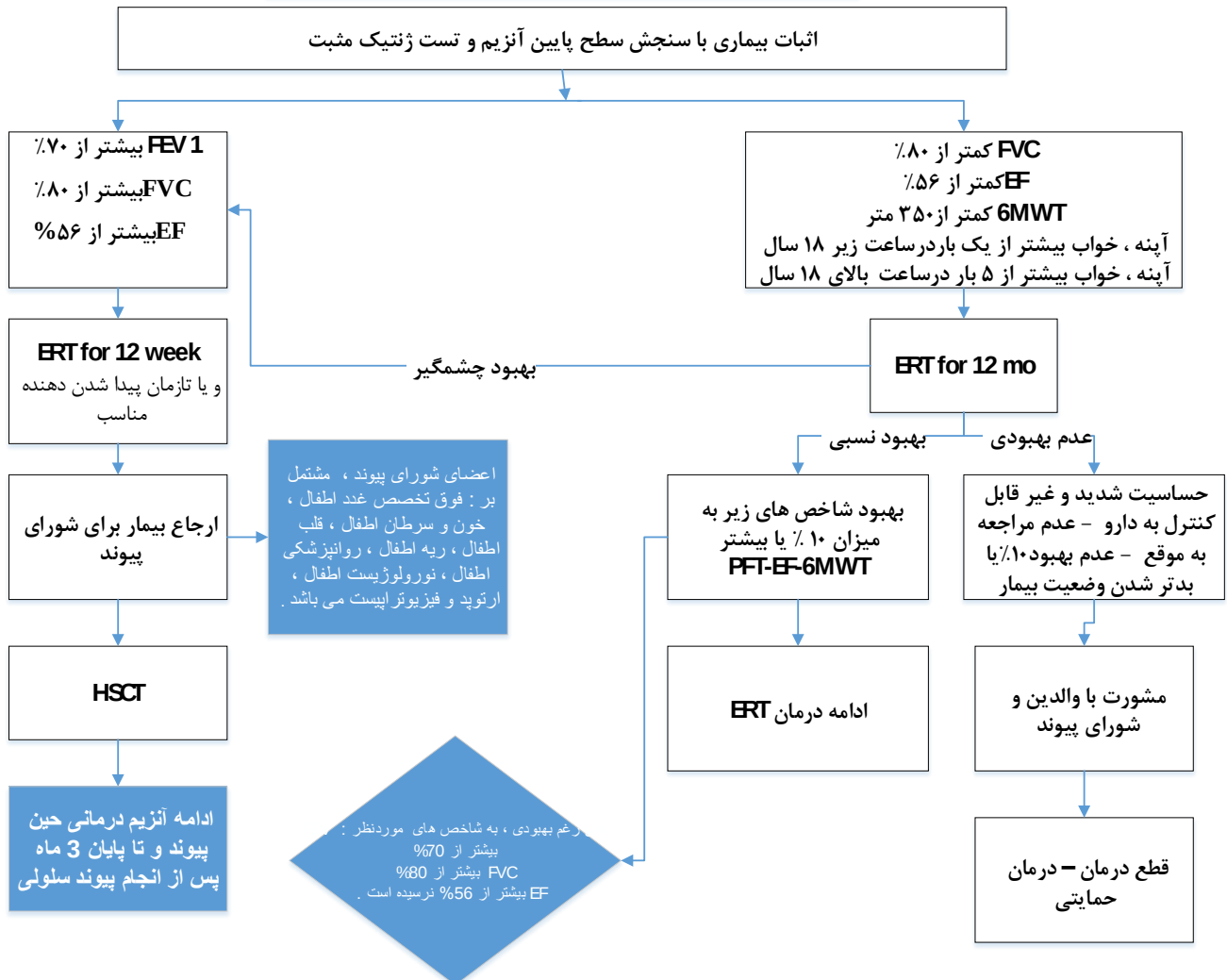
تعداد کل ویال مورد نیاز در هفته = ویال/5mg ÷ میزان ml ناگلایزیم = ناگلایزیم 1mg/ml × وزن برحسب کیلوگرم

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.

#### 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.

## الگوریتم درمان بیماری MPS تیپ ۶



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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               | کنتر اندیکاسیون                                                                                                                                                               |                           | محل ارائه خدمت | تواتر خدمتی                                                                                                                                                           |                                                                                                                                | توضیحات                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             | بستری                                              | بستری موقت                       |                                |                                | آنزیم درمانی                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | پیوند سلول بنیادی                                                                                                                                                             | درمان حمایتی                                                                                                                                                                                  | آنزیم درمانی                                                                                                                                                                  | پیوند سلول بنیادی         |                | تعداد دفعات مورد نیاز                                                                                                                                                 | فواصل انجام                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| آنزیم درمانی (ناگلایزیم)، 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 | <p>➤ شرح حال خانوادگی مثبت</p> <p>➤ وجود علائم بالینی</p> <p>➤ فقدان یا کمبود آنزیم آریبل سولفاتاز B در لکوسیت و رد کمبود مالتیپل سولفاتازها</p> <p>➤ وجود موتاسیون ژنتیکی 5 q 14، 5 q 13</p> <p>➤ تستهای عملکردی غیر نرمال</p> <p>➤ ادامه آنزیم درمانی در صورت بهبودی نسبی در تستهای عملکردی بعد از ۱۲ ماه آنزیم درمانی</p> | <p>➤ شرح حال خانوادگی مثبت</p> <p>➤ وجود علائم بالینی</p> <p>➤ تستهای عملکردی غیر نرمال در شروع درمان و یا پس از ۱۲ هفته</p> <p>➤ آنزیم درمانی</p> <p>➤ داشتن دهنده مناسب</p> | <p>➤ عدم بهبودی تستهای عملکردی غیر نرمال بعد از ۱۲ ماه آنزیم درمانی</p> <p>➤ حساسیت شدید و غیرقابل کنترل به دارو</p> <p>➤ حساسیت شدید و غیرقابل کنترل به دارو</p> <p>➤ عدم مراجعه به موقع</p> | <p>➤ حساسیت شدید و غیرقابل کنترل به دارو</p> <p>➤ بیماری تهدید کننده حیات</p> <p>➤ وجود آسیبهای شدید که با آنزیم درمانی بهبود نمی یابد</p> <p>➤ وجود اشکالات شدید یادگیری</p> | نبودن دهنده مناسب (Donor) | بیمارستان      | <p>➤ آنزیم درمانی: با نظر پزشک درمانگر آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ارزیابی مجدد</p> <p>➤ پیوند سلول بنیادی: با نظر پزشک درمانگر حداکثر ۱ تا ۲ بار امکان پذیر است</p> | <p>➤ آنزیم درمانی: هفتگی، بصورت 1mg/kg</p> <p>➤ پیوند سلول بنیادی: پیوند مجدد با فواصل ۲ تا ۶ ماه و دارا بودن شرایط جسمانی</p> | <p>➤ علائم بالینی شامل: درگیری قلبی ریوی، علائم عضلانی اسکلتی، درگیری بینایی و شنوایی، درگیری سیستم عصبی و درگیری گوارشی</p> <p>➤ 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)</p> |

➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ 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 J pediatr 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 – Aten – 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