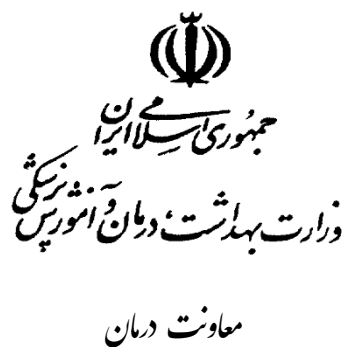




دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه خدمت

موکوبلی سارکاریدوزیس تیپ چهار (مورکیوسنرم)

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 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:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری و استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر مهدی یوسفی، 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-acetylglactosamine 6-sulfatase (GALNS) میباشد (Phenotype OMIM=253000 Gene OMIM=612222). 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 دربرمیگیرد. شیوع این بیماری از ۱/۶۶۰۰۰ - ۱/۶۴۰۰۰۰ (بطور متوسط ۱/۲۵۰۰۰۰) تولد زنده در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. مورکیو B یا MPS-IVB ناشی از کمبود آنزیم β -گالاکتوزیداز لیزوزومی است که موجب تجمع کراتان سولفات در سلولها میشود و کمتر از ۵٪ موارد را شامل می شود و از نظر علائم بالینی مشابه تیپ A است.

این بیماران در ابتدای تولد کاملاً نرمال هستند و در طی زمان بدلیل تجمع گلیکوز امینوگلیکان (GAG) که عمدتاً 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 $> ۱۰\%$ 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 عمدتاً 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 دیگر مانند arylsulfatase B و یا

iduronate-2- sulfatase و یکی از آنزیمهایی که به مانوز ۶-فسفات برای عملکرد نیاز دارند مانند β -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 پایینتر از حد عادی تخمین زده شده و موجب جواب مثبت کاذب گردد.

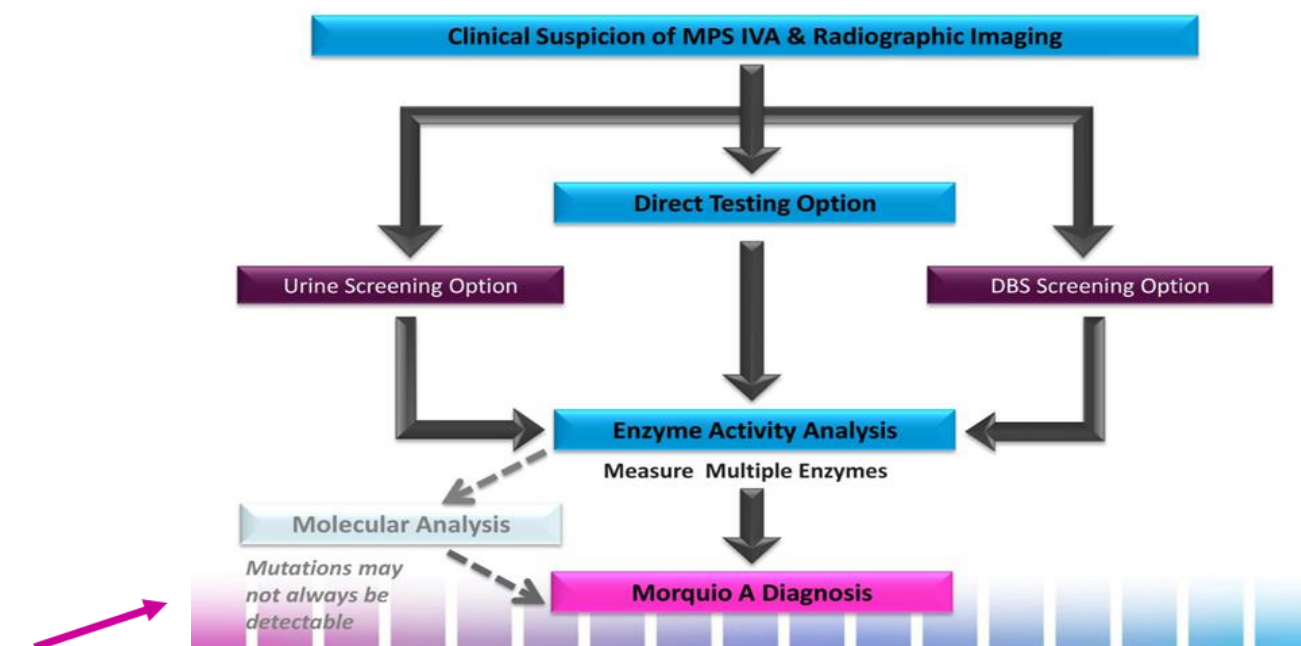
چنانچه امکان کشت فیبروبلاست و یا بررسی لکوسیت تازه وجود نداشته باشد توصیه میشود در دو نوبت مجزا بررسی آنزیمی با کاغذ گاتری انجام شده و سپس با بررسیهای ملکولی تشخیص تایید گردد.

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



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- α) بصورت ویال ۵ mg در ۵ سی سی بوده و مقدار مصرف ۲ 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 ، در رفتگی 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 دندان 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 یا iduronate-2- sulfatase و بررسی آنزیم β -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 پای (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 پای (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 ۲۴ ساعته
- ❖ کمتر از ۱۰ درصد کاهش در EF

❖ بهبود نمره پرسشنامه کیفیت زندگی و شاخص 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 کمپلینس 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.

نکته: در خصوص زمان و اندیکاسیونهای قطع آنزیم تراپی در بیماران مبتلا به MPS IVA اتفاق نظر وجود ندارد.

نکته: مستندات در زمینه پیوند مغز استخوان (HSCT) در این بیماران اندک است به همین جهت فقط بصورت یک روش

تحقیقاتی توصیه میشود نه به روش درمانی. از آنجایی که CNS در این تیپ از MPS درگیر نمیشود میزان سودمندی پیوند مغز

استخوان نسبت به HSCT در سایر موارد MPS زیر سوال است و نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه میباشد.

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، اریتم، گلودرد، کهیر، برافروختگی، راش، سیانوز، افت فشارخون، تنگی نفس،

درد قفسه سینه و علائم گوارشی است. معمولاً 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 :

Table 3 Recommended routine monitoring and assessments in patients with MPS IVA

Statement	Percentage consensus
All guidance statements are evidence Grade D (level 5 expert clinical opinion), unless otherwise stated	
Physical examination	
A physical examination should be performed during every visit to assess general health, growth, vital signs, abdominal organ size, presence of hernia, neurologic function (including gait), ligamentous laxity, and functions of the eyes, ears, heart and lungs	90%
Routine physical examination can also identify signs of potential respiratory problems, such as an enlarged tongue or sniffling position	90%
Radiology	
While X-rays are essential to identify the natural history of disease and response to treatment, efforts should be made to minimise radiation exposure, and images should be requested only when clinically useful	85%
Hips: an anteroposterior (AP) pelvis radiograph should be performed at diagnosis and as clinically indicated (based on physical examination or reports of pain) to quantify hip dysplasia or identify early signs of hip migration	88%
Lower limbs: in patients with clinical evidence of valgus deformity of the lower limbs, standing AP radiographs of lower extremities should be performed prior to guided growth surgery	100%
Spine: standing or sitting plain radiography of the cervical and thoracolumbar spine to examine for spinal deformities is recommended in patients with MPS IVA at diagnosis and every 2–3 years thereafter, or sooner if clinically indicated	85%
Magnetic resonance imaging (MRI) of the whole spine (in neutral position) should be performed annually in children with MPS IVA to assess for spinal cord injury. The frequency may be reduced for adult patients with stable imaging who do not display symptoms ^a	84%
Flexion/extension MRI of cervical spine may be needed to identify changes in spinal canal and spinal cord	86%
MRI of the brain is recommended at diagnosis in patients with MPS IVA, and should be repeated as needed in individuals with clinical suspicion of hydrocephalus	80%
MRI of the brain and spinal cord in patients with MPS IVA may require sedation or general anaesthesia, depending on patient age and cooperation. General anaesthesia carries substantial risk for patients with MPS	95%
Flexion/extension computerised tomography (CT) of the craniocervical junction may be considered in patients with MPS IVA if MRI is not available or if sedation is not possible	92%
The presence of specific radiological signs may indicate the need for surgical intervention to correct skeletal deformities; however, there is insufficient evidence to support preventative surgery based on radiological findings	88%
Endurance	
Choice of assessment depends on the patient's physical and developmental ability	97%
Baseline assessment is the most important and ideally two values should be obtained as a minimum. Consistent protocols should be used when performing repeat measurements to minimise variability	95%
Annual endurance testing using the 6-min walk test (6MWT) is recommended, as per the American Thoracic Society guidelines [1, 45] Evidence Grade: C (level 4 study and extrapolation from level 1 study) [8, 46]	87%
In patients with limited ambulation who are unable to perform the 6MWT, endurance should be assessed via alternative methods such as an adapted timed 25-ft walk test (T25FW)	76%
Endurance testing is also recommended prior to initiation of ERT and annually thereafter as a measure of treatment efficacy and to provide early evidence of possible neurologic or skeletal issues	87%
Growth	
Assessment of growth should be performed at each clinic visit (ideally every 6 months) as part of a regular physical examination and should include: standing height (sitting height if the patient is unable to stand), length (supine position), weight, head circumference (≤3 years), Tanner pubertal stage (until maturity) [47]	95%
Height and weight should also be measured before initiation of ERT and at every clinic visit thereafter (ideally every 6 months) to evaluate the impact of treatment [47]	95%
Urinary keratan sulphate (KS)/urinary glycosaminoglycan (uGAG) levels	
Where available, tandem mass spectrometry may be used to assess levels of urinary keratan sulphate prior to starting elosulfase alfa and every 6 months thereafter to determine the pharmacodynamic effects of ERT [48] Evidence Grade: D (level 3/4 studies support the statement; [8, 49–54] however, one level 3 study [55] does not support use of urinary keratan sulphate for monitoring the therapeutic effect of ERT)	94%
Total uGAG levels are often elevated in neonates and infants with MPS IVA and may overlap with normal values in adults and some teenagers. However, if a specific keratan sulphate assay is not available, measurement of uGAG levels using standard dye-binding methods may be useful. Preferably, measurements should be performed in the same laboratory and assessed against age-related reference values	85%

Table 3 Recommended routine monitoring and assessments in patients with MPS IVA (*Continued*)

Statement	Percentage consensus
Cardiac function	
Initial cardiac evaluation should be performed at the time of diagnosis and include assessment of vital signs with measurement of oxygen saturation, right arm and leg blood pressure measurements, careful auscultation, full transthoracic two-dimensional and Doppler echocardiogram, and 12-lead electrocardiogram (ECG)	100%
Longer ECG monitoring (prolonged Holter/event monitoring) may be considered in older patients, especially if they have symptoms of black outs, unexpected falls or dizziness	96%
Follow-up in expert centres should be annually initially, but may be extended to every 2–3 years if there is no evidence of cardiac abnormality	92%
Additional cardiac assessment, including a standard ECG ^b , should be performed prior to any surgical procedure requiring general anaesthesia	92%
Neurological exam	
A detailed neurological examination should be performed at every clinic visit (minimally every 6 months) and, where possible, these should correlate with imaging studies of the spine to detect early spinal stenosis or instability compromising the cervical cord. For patients without clinical or radiographic concern, annual neurological examination may be sufficient [56]	87%
Standard MRI of the cervical spine should be performed to assess for presence of spinal cord compression. In the absence of significant spinal cord compression, proceed with flexion/extension MRI to confirm the presence of worsening spinal cord compression with motion ^c	78%
Respiratory function and sleep disorder	
Evaluation of respiratory function by spirometry, including forced vital capacity (FVC) and maximum voluntary ventilation (MVV), should be performed to assess changes in lung volume and obstruction in children over 5 years of age	97%
Respiratory function should be assessed annually until children stop growing, and every 2–3 years thereafter, provided that respiratory symptoms remain unchanged. Additional testing should be performed if respiratory symptoms change or if intercurrent illnesses occur	91%
Normative values are not available, therefore change in absolute volume from patient's own baseline will be the best indicator of deterioration or improvement	97%
Measurement of respiratory rate and arterial oxygen saturation before and after annual endurance testing is recommended	86%
Evaluation of gas exchange and respiratory function is also recommended before any planned air travel, to ensure safety during the flight	86%
To identify symptoms of sleep apnoea ^d , patients should be asked to report presence of snoring and morning headaches at every clinic visit	100%
An overnight sleep study (polysomnography) is recommended at diagnosis (if possible, and no later than 2 years of age), and every 3 years thereafter or when signs and symptoms of obstructive sleep apnoea (OSA) are noted	94%
Ear-nose-throat (ENT)	
ENT examination, including tympanometry ^e , should be conducted every 3–6 months during childhood and every 6–12 months thereafter	91%
ENT examination in patients with MPS IVA should include visualisation of the upper respiratory tract to determine diagnosis, management and assist in pre-operative planning. Endoscopic examinations should be recorded and kept, to monitor disease progression	92%
Fibreoptic examination in patients with MPS IVA should be performed at diagnosis and at least annually thereafter, or as clinically indicated. For those individuals who require general anaesthesia, ENT examination should be performed during the pre-operative evaluation for other surgical procedures	83%
Upper airway CT, focused on airway anatomy preferably with reconstruction, may be useful to identify the area of the abnormality and possible cause of obstruction in patients with MPS IVA with suspected obstruction or malacia ^f	92%
Age-adjusted audiometric assessment as a baseline objective hearing evaluation should be conducted at first clinic visit and repeated annually to assess conductive and sensory-neural hearing loss Evidence Grade: C (Grade 4 studies) [57, 58]	100%
If speech problems are determined during ENT examination, an assessment by a speech pathologist should be conducted [59]	100%
Balance tests should be conducted if the patient has a history of balance problem	95%
Ophthalmological function	
Age-appropriate evaluations by an ophthalmologist is recommended every 6 months if possible, or at least annually [60]	90%

Table 3 Recommended routine monitoring and assessments in patients with MPS IVA (*Continued*)

Statement	Percentage consensus
Ophthalmic assessment may include visual acuity, refraction, slit-lamp examination of cornea, funduscopic evaluation including optic nerve, and measurement of intraocular pressure	100%
Scotopic and photopic electroretinogram may be performed in patients with clinical suspicion of retinopathy or when considering corneal transplantation [60]	100%
Intraocular pressure monitoring and pachymetry may be considered prior to corneal transplant [60]	100%
Evaluation of oral health by dentist	
Close monitoring of dental development (at least annually) is recommended to prevent caries and attrition, as is monitoring of occlusion and chewing functions	100%
The need for subacute bacterial endocarditis (SBE) prophylaxis prior to dental procedures should be assessed by a cardiologist	100%
Disease burden	
Annual assessment of patient-reported outcomes is recommended for: pain severity, QoL (as assessed by reproducible and age-appropriate questionnaires [e.g. EQ-5D-5 L]), fatigue), and activities of daily living (ADL; as assessed by functional tests [6MWT/T25FW]), age-appropriate ADL questionnaires (e.g. MPS Health Assessment Questionnaire [MPS HAQ]), and assessment of wheelchair/walking aid use [61]	97%
These assessments may have to be adapted both for language, culture, and individual physical limitations, as they have not been validated in specific disorders	97%
Physical therapy	
Regular assessments by a physical therapist (lower limb), occupational therapist (upper limb) and rehabilitation medicine specialist should be conducted to assess limb function and provide support as needed	93%
The physical therapist could also assist in suggesting walking aids and other adaptations that may improve QoL	98%

Post-consensus comments by the SC to be taken into consideration:

^aMagnetic resonance imaging (MRI) can also be used to assess for spinal cord compression. The frequency may be reduced for older patients with stable imaging who do not display symptoms

^bEchocardiogram (ECHO) should also be performed prior to any surgical procedure requiring general anaesthesia

^cThis topic was discussed in detail with the neurosurgical and orthopaedic colleagues in the SC group. It was their expert clinical opinion that flexion/extension MRI is not dangerous to perform within the hands of an experienced team. It is important that the range of motion (ROM), flexion and extension of the patient is evaluated while they are awake immediately before anaesthesia. The ROM during anaesthesia should not exceed the ROM as noted in the awake state, and should only be carried out after it is confirmed that there is no spinal cord compression. See Table 9 for guidance statements on spinal surgeries including spinal cord decompression

^dSigns and symptoms for sleep apnoea (a type of sleep disordered breathing (SDB)) can be divided into nocturnal and daytime symptoms. Nocturnal symptoms include loud snoring, observed episodes of breathing cessation during sleep, abrupt awakenings accompanied by gasping or choking, and awakening with a dry mouth or sore throat. Daytime symptoms include excessive daytime sleepiness, morning headaches, difficulty concentrating during the day, personality and mood changes including depression or irritability, and high blood pressure. To identify presence of SDB, patients should be asked to report snoring and other signs and symptoms of SDB at every clinic visit

^eTympanometry is used to measure the volume of the ear canal/tympanic membrane movement and indirectly assess for fluid accumulation and opening of pressure equalising tubes

^fUpper airway CT may also be useful to identify the area of the abnormality and possible cause of obstruction in patients with MPS IVA with suspected tracheo bronchomalacia

د) ویژگی های فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

فوق تخصص غدد اطفال

ه) ویژگی های ارائه کننده اصلی 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

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

راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت :

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

حجم و سرعت پیشنهادی برای تزریق								
وزن بیمار (کیلوگرم)	کل حجم تزریق (میلی لیتر)	مقدار تزریق در مرحله اول و آغازین ۰-۱۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	مرحله ۲ : ۳۰-۱۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	مرحله ۳ : ۴۵-۳۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	مرحله ۴ : ۶۰-۴۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	مرحله ۵ : ۷۵-۶۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	مرحله ۶ : ۹۰-۷۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	مرحله ۷ : بیشتر از ۹۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)
< ۲۵	۱۰۰	۳	۶	۱۲	۱۸	۲۴	۳۰	۳۶
≥ ۲۵	۲۵۰	۶	۱۲	۲۴	۳۶	۴۸	۶۰	۷۲

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.

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 ☐

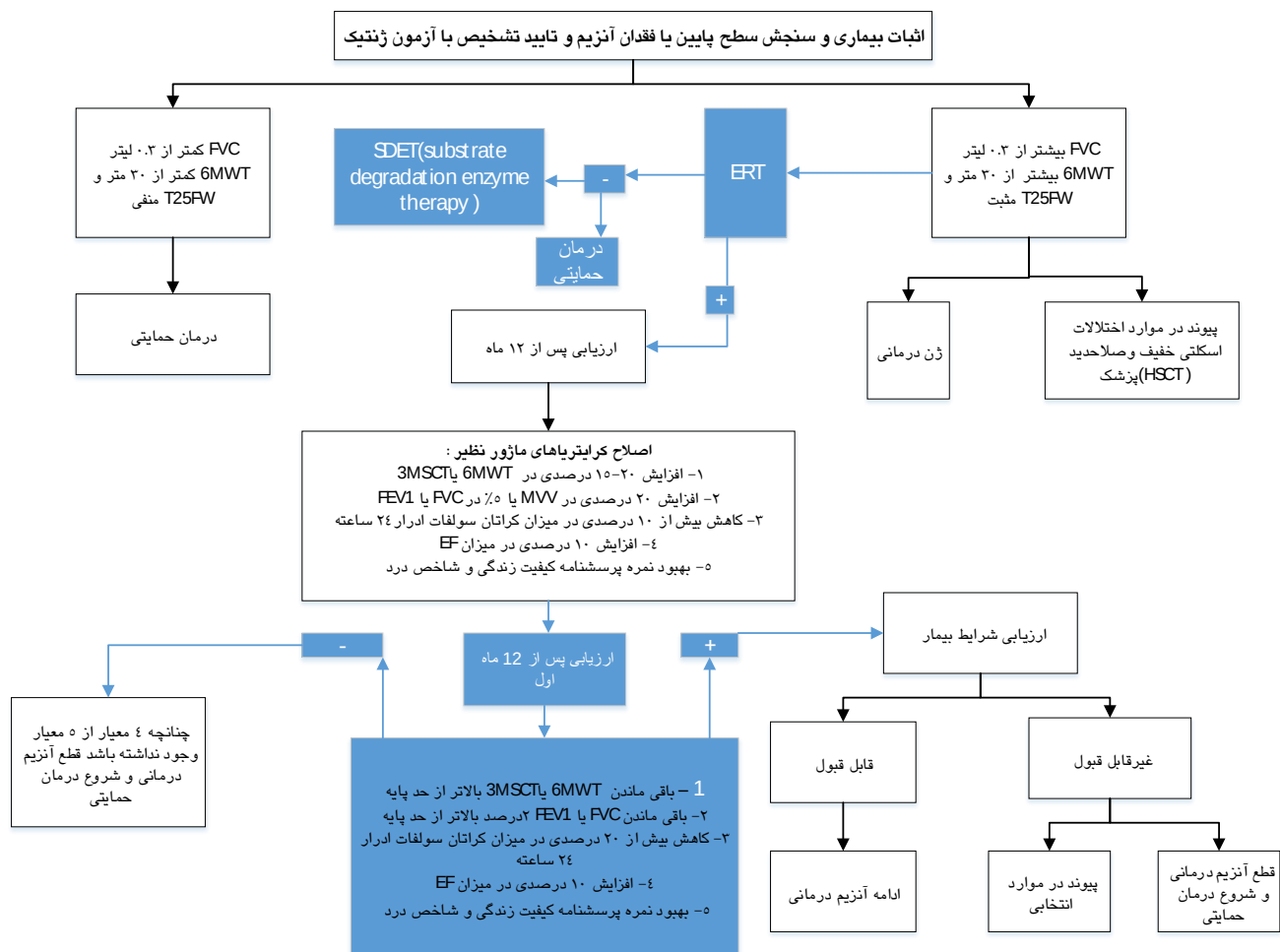
پیشنهاد پزشک معتمد

- 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:



➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

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

عنوان استاندارد	کاربرد خدمت	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	اندیکاسیون			کنترل اندیکاسیون	تواتر خدمتی		توضیحات
				پیوند سلول بنیادی	درمان حمایتی	آنزیم درمانی		محل ارائه خدمت	تعداد دفعات مورد نیاز آنزیم درمانی	
آنزیم درمانی (ویمیزیم)، درمان حمایتی در بیماران موکوبلی ساکاریدوز تیپ ۴ (مورکیو سندرم)	بستری موقت (حداقل به مدت ۴ تا ۶ ساعت در بخش تزریق دارویی مستقر در بیمارستان)	فوق تخصص غدد اطفال	فوق تخصص غدد اطفال	در حال حاضر ندارد	۱. تست ها و شاخص های عملکردی غیر نرمال ۲. عدم وجود معیارهای گروه A	۱. وجود علائم بالینی ۲. فقدان یا کمبود آنزیم (GALNS) در لوکوسیت یا فیبروبلاست در کنار نرمال بودن یک آنزیم سولفاتاز دیگر مانند arylsulfatase B و یا iduronate-2-sulfatase آنزیم β -galactosidase ۳. وجود موتاسیون ژنتیکی ۶/۳۱-q24-۴. تست های عملکردی نرمال ۵. آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ادامه آن در صورت وجود معیارهای گروه A	بیمارستان	با نظر پزشک درمانگر آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ارزیابی مجدد	هفتگی، بصورت 2mg/kg	➤ علائم بالینی : درگیری قلبی عروقی - اختلالات تنفسی - اختلالات بینایی و شنوایی - درگیری گوارشی و درگیری اسکلتی ➤ تستهای عملکردی نرمال : FVC بیشتر از ۳/۱، لیتر - MWT۶ بیشتر از ۳۰ متر و T25FW مثبت ➤ معیارهای گروه A شامل : افزایش ۱۵ تا ۲۰% در تست پیاده روی ۶ دقیقه یا MSCT۳ - افزایش ۲۰% در mvv یا ۵ درصد در FEV1 یا FVC - کاهش ۲۰% در میزان کرانان 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)

- 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.mppsociety.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 (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/Medicijn_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-Díazb,, 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

Mehmet Umut Akyol, Tord D. Alden, Hernan Amartino and et.al. (MPS Consensus Programme Steering Committee and MPS Consensus Programme Co-Chairs). Recommendations for the management of

MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:137 <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1074-9>