

Gunilla Malm, docent, överläkare, Barnens sjukhus, Huddinge Universitetssjukhus (*Gunilla.Malm@pediat.hs.sll.se*)

Marie-Louise Bondeson, docent, sjukhusgenetiker, avdelningen för klinisk genetik, institutionen för genetik och patologi, Rudbeckslaboratoriet, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

Ulrika von Döbeln, docent, överläkare, Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Huddinge Universitetssjukhus

Jan-Eric Månsson, docent, Neurokemi, Laboratoriemedicin/klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndal

Mukopolysackaridosjukdomarna

Nya möjliga behandlingsmetoder ökar kraven på tidig diagnostik

■ Mukopolysackaridosjukdomarna (MPS) tillhör en grupp ärftliga, progredierande metabola sjukdomar orsakade av en defekt enzymfunktion i lysosomerna. Bioteknikens framsteg innebär att nya behandlingsmetoder finns tillgängliga för denna sjukdomsgrupp inom en ej alltför avlägsen framtid. Det är därför angeläget att påminna kolleger om karaktäristiska symtom vid dessa sällsynta sjukdomar och omvikten av tidig diagnostik.

Störd nedbrytning av glukosaminoglykaner

Bristande enzymfunktion hos något av de tio olika enzym som deltar i den lysosomala nedbrytningen av cellernas glukosaminoglykaner (GAG) ger upphov till inlagring av delvis nedbruten substans i olika organ samt en ökad utsöndring av GAG i urinen. MPS-sjukdomarna uppkallades tidigare efter den beskrivande läkarens namn, såsom Hurler, Hurler-Scheie eller Scheie (MPS I, MPS I HS, MPS I S), Hunter (MPS II), Sanfilippo (MPS III, typ A, B, C, D), Morquio (MPS IV A, B), Maroteaux-Lamy (MPS VI) eller Sly (MPS VII). Scheie kallades tidigare MPS V, men eftersom MPS V orsakas av samma enzymdefekt som Hurler och Hurler-Scheie, fast med en mildare fenotyp, slopades beteckningen MPS V. Internationellt föredrar man dock numera att beteckna sjukdomarna med det saknade enzymets namn, till exempel alfa-L-iduronidasbrist, eller MPS I, men alla egennamn ovan är väl inarbetade och används fortfarande. MPS VII har ännu ej diagnostiserats hos någon individ i Sverige.

Känd prevalens och incidens i Sverige

Två laboratorier i Sverige har under den senaste 25-årsperioden utfört de analyser som lett till diagnos och gjort det möjligt att sammanställa siffror för incidens och prevalens (Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndal, samt Huddinge Universitetssjukhus).

Antalet barn med MPS-sjukdom som fötts i Sverige mellan 1973 och 1998 är 1–2/år. Siffrorna för respektive sjukdomsgrupp anges i Tabell I. Prevalensen år 2001 bland överlevande barn som är födda i Sverige eller inflyttade från andra

SAMMANFATTAT

I gruppen mukopolysackaridosjukdomar (MPS) ingår flera sjukdomar med olika typer av lysosomala enzymdefekter, vilket ger upphov till inlagring av delvis nedbruten substans i olika organ.

Prevalensen i Sverige år 2001 var 2–3 barn/ungdomar/1 miljon invånare.

De flesta av sjukdomarna innebär en ökad komplikationsrisk vid narkos.

Risken för atlanto-axial luxation med akut tvärsnittsläsion i halsryggmärgen är störst vid MPS IV, Morquio.

Samtliga MPS-sjukdomar utom MPS II har en autosomalt recessiv ärftlighetsgång. MPS II ärvs X-kromosombundet.

Benmargstransplantation är sedan flera år tillbaka ett behandlingsalternativ vid MPS I och MPS VI.

Enzymsubstitutionsterapi är för närvarande under klinisk prövning, vid MPS I och MPS II. Genterapi som behandlingsalternativ vid MPS torde däremot ligga långt fram i tiden.

För flera av sjukdomarna i gruppen finns idag ännu bara konservativ behandling.

länder var 2–3 barn eller ungdomar/1 miljon invånare. I fem familjer fanns eller har funnits mer än ett barn.

Förekomsten av MPS-sjukdomarna varierar i olika länder [1]. Våra svenska siffror ligger lägre än motsvarande siffror i England. En förklaring kan vara att våra svenska barn/ung-

Tabell I. Incidens och prevalens i Sverige av mukopolysackaridosjukdomarna samt ålder vid diagnos. (å = år, m = månader.)

Sjukdomsform, enzymbrist	Födda i Sverige 1973–1998	Prevalens år 2001	Diagnos-ålder
MPS I H, I HS, I S <i>α-L-iduronidas</i>	16 (0,6/år)	5	6 m–5 å 7 m median 18 m
MPS II <i>iduronatsulfatsulfatas</i>	9 (0,4/år)	5	2,5–11 å 5 m median 4 å 3 m
MPS III, A, B, C, D <i>heparan-N-sulfatsulfatas</i> <i>α-N-acetylglukosaminidas</i> <i>acetyl-CoA-glukosaminacetyltransferas</i> <i>N-acetylglukosamin-6-sulfatsulfatas</i>	13 (0,5/år)	13	1 å 3 m–16 å median 6 å 7 m
MPS IV, A, B <i>galaktosamin-6-sulfatsulfatas</i>	3 (1/10 år)	3	4 å 6 m–7 å 5 m
MPS VI <i>N-acetylglaktosamin-4-sulfatsulfatas (arylsulfatas B)</i>	1	1	3 å 4 m
MPS VII <i>β-glukuronidas</i>	0	0	
Summa	42	27	



Figur 1. Elva månader gammal gosse med Hurlers sjukdom.

domar förblir odiagnostiserade eller enbart har fått en funktionsnedsättningsdiagnos, såsom mental retardation eller autism. Detta gäller framför allt vid Sanfilippo, som har få karaktäristiska kroppsliga symtom utöver den progredierande mentala retardationen.

Flera kända komplikationer

Varje MPS-grupp har gemensamma drag med de övriga men också sina egna karaktäristika (Tabell III). Den kliniska variationen inom de olika MPS-grupperna är omfattande, trots att samma grundläggande enzymdefekt föreligger. Man brukar beteckna fenotypen som mild eller svår, men formerna överlappar varandra [1].

I vissa länder, som i England, kontrolleras enligt framtagna vårdprogram barn/ungdomar/vuxna med MPS-sjukdomar

Tabell II. Mutationer identifierade vid de olika MPS-sjukdomarna.

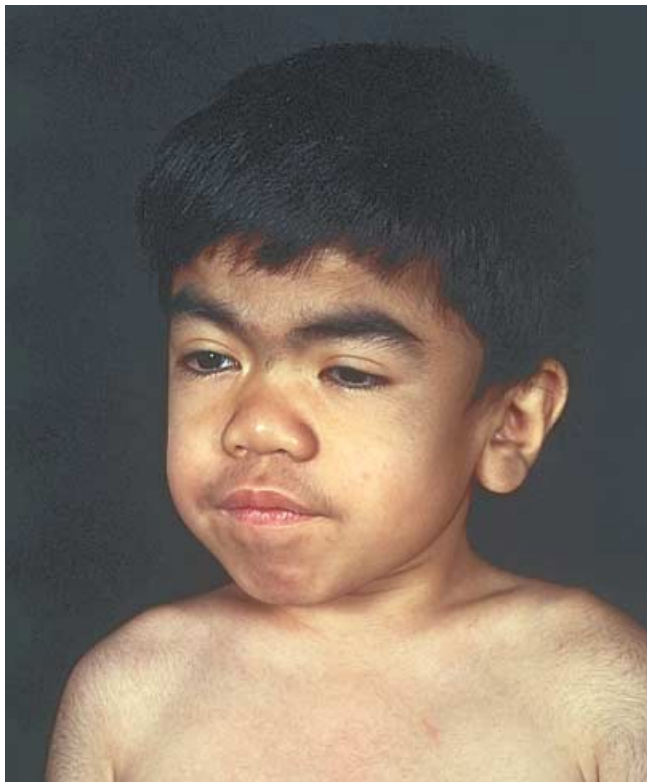
MPS	Gen	Kromosom	Mutationer
MPS I	IDUA	4p16.3	57
MPS II	IDS	Xq28	268
MPS IIIA	SGSH	17q25.3	60
MPS IIIB	NAGLU	17q21	84
MPS IIIC	?	14	?
MPS IIID	GNS	12q14	?
MPS IVA	GALNS	16q24.3	87
MPS IVB	GLB1	3p21.23	5
MPS VI	ARSB	5q11–q13	30
MPS VII	GUSB	7q21.11	41

Källa: Human Gene Mutation Database, Cardiff
<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>



Figur 2. 17-årig flicka med MPS III, Sanfilippos sjukdom.

årligen på särskilda centra för att undvika onödiga, ibland iatrogena, komplikationer. Så är till exempel komplikationsrisken vid narkos viktig att känna till, eftersom inlagrad substans i andningsvägarna ger tränga förhållanden och försvårar intubation hos alla med MPS-sjukdomar, undantaget Sanfilippo [2]. Denna risk ökar med åren. Bräck bör därför opereras i tidig ålder eller i lokalbedövning. Risken för luxation mellan första och andra halskotan med akut tvärsnittslesion i halsryggmärgen är störst vid MPS IV, Morquio, vid vilken en stabiliserande operation rekommenderas tidigt under barnomsåren. En viss sådan risk kan emellertid också föreligga vid både svåra och milda former av MPS I och II. Ungdomar och vuxna med en mild form av MPS I och II bör därför regelbundet undersökas med noggrant neurologstatus och MR-undersökning av ryggmärgen för att tidigt upptäcka och åt-



Figur 3. 8-årig pojke med MPS II, Hunters sjukdom.

gärda partiell ryggmärgstillklämning orsakad av förtjockad, inlagrad dura. Kontrakturer i kroppens stora leder på grund av lagrad GAG-substans har en tendens att recidivera efter operation, som därför endast ger tillfällig förbättring. Operation av karpaltunnelsyndrom bör utföras innan smärtor och nervdegeneration pågått för länge och deformerat händerna. Ingreppet kan behöva följas upp, och eventuellt krävs reoperation [3]. Neurologiska symtom med tilltagande demens, oro, hyperaktivitet och sömnstörningar kan vara synnerligen svåråtkomliga för medikamentell behandling [4]. Särskilt påtagliga är dessa problem vid Sanfilippus sjukdom, vid vilken man också registrerat ett förändrat sömnsbeteendemönster [P Mariotti, Wien, pers medd, 1999]. Förutom regelbundna dags- och kvällsrutiner kan melatoninbehandling försökas, om sedvanliga neuroleptika ej hjälpt.

Prenatal diagnostik är möjlig

Samtliga MPS-sjukdomar utom MPS II har en autosomalt recessiv ärftlighetstyp [1]. MPS II, Hunter, nedärvs X-kromosombundet, vilket innebär att sjukdomen drabbar framför allt pojkar medan kvinnor är friska anlagsbärare. Det X-bundna nedärvningsmönstret medför att det är angeläget med bärardiagnostik för kvinnliga släktingar till patienter med MPS II.

Vid samtliga MPS-sjukdomar är prenatal diagnostik möjlig med hjälp av enzymaktivitetsbestämning från korionvillusbiosprier eller odlade korionvillusceller. Bärardiagnostik som bygger på enzymaktivitetsbestämning utförs endast vid MPS I, och då med lymfocyter som cellmaterial. Vid MPS II görs DNA-baserad analys av mödrar och systrar.

Ett stort antal olika genförändringar (mutationer) orsakar MPS-sjukdomarna, och antalet rapporterade mutationer ökar kontinuerligt (Tabell II). MPS II är den sjukdom som uppvisar störst antal olika mutationer, och liksom vid många X-bundna sjukdomar är nymutationsfrekvensen hög, ca 30–40 procent. Till skillnad från de övriga MPS-sjukdomarna är



Figur 4. 5-årig flicka med MPS VI, Maroteaux-Lamy.

större strukturella genförändringar vanligt förekommande vid MPS II. Omfattande DNA-rearrangemang, där hela eller delar av iduronatsulfatsulfatas (IDS)-genen har fallit bort, ses hos ca 20 procent av patienterna med MPS II. Andra mutationer vid MPS II och de autosomala MPS-sjukdomarna består huvudsakligen av s k punktmutationer eller mindre omfattande DNA-rearrangemang.

DNA-baserad bärardiagnostik kan ske genom analys för den eller de specifika mutationer som identifierats hos sjuka familjemedlemmar. Alternativt kan bärarskap hos familjemedlemmar identifieras genom att indirekt följa mutationen genom s k kopplingsanalys. Vissa mutationer är tillräckligt frekvent förekommande (t ex Q70X och W402X) i α -iduronidasgenen vid MPS I) för att göra anlagsbärardiagnostik hos högriskindivider utan kunskap om den kända mutationen.

Med dagens kunskap om korrelationen mellan genotyp och fenotyp är det omöjligt att förutspå sjukdomsprogressen, utom i vissa fall där s k nollmutationer förekommer och inget enzymprotein alls bildas. Exempel på sådana mutationer är MPS I-genotyperna Q70X/Q70X, Q70X/W402X och W402X/W402X samt DNA-rearrangemang vid MPS II, då en uttalad korrelation till de svårare formerna av sjukdomarna föreligger.

Försök pågår – bl a med enzymsubstitution

Sedan 20 år tillbaka erbjuds benmärgstransplantation (BMT) som behandlingsmöjlighet vid MPS I om en HLA-identisk

Tabell III. Organengagemang, symtom, debutsymtom och vanliga komplikationer vid de olika mukopolysackaridosjukdomarna.

	Organengagemang	Symtom	Debutsymtom	Vanliga komplikationer
MPS I H, H-S, S	hjärna, skelett, leder, öron, ögon, andningsorgan, hjärta	demensutveckling kortvuxenhet kontrakturer grova anletsdrag bråck hörselnedsättning linsgrumling täta infektioner hjärtproblem	bråck recidiverande övre luftvägsinfektion ständig snuva stort huvud gibbus	hydrocefalusutveckling nattliga apnéer kranskärlssjukdom karpaltunnelsyndrom myelopati mild hypertoni ökad narkosrisk
MPS II mild– svår	hjärna, skelett, leder, öron, andningsorgan, hjärta	demensutveckling kortvuxenhet kontrakturer grova anletsdrag bråck hörselnedsättning täta infektioner hjärtproblem	bråck stort huvud	hydrocefalusutveckling nattliga apnéer karpaltunnelsyndrom mild hypertoni myelopati ökad narkosrisk
MPS III A, B, C, D	hjärna, leder, andningsorgan, mag–tarmkanal	demensutveckling hyperaktivitet sömnstörningar skrikattacker diarré, obstipation	utvecklingsförsening	höftproblem (Perthes- liknande) blödningsbenägenhet
MPS IV A, B	skelett, leder, öron, ögon, hjärta, andningsorgan	kortvuxenhet ledinstabilitet linsgrumling hörselnedsättning hjärtproblem	kyfos kortvuxenhet	risk för atlanto-axial sub- luxation med tetrapares myelopati ökad narkosrisk
MPS VI	skelett, leder, ögon, öron, andningsorgan, hjärta	kortvuxenhet, ledinstabilitet, syn- och hörselnedsättning	kortvuxenhet grova anletsdrag bråck	kardiopulmonell hyper- tension ökad narkosrisk karpaltunnelsyndrom
MPS VII	hjärna, skelett, leder, andningsorgan, hjärta	demensutveckling bråck, hörselned- sättning, linsgrumling		

donator finns tillgänglig. Samlad erfarenhet visar att barnen bör transplanteras före 18–24 månaders ålder för att kunna bevara de mentala funktionerna, vilket är huvudmålsättningen med transplantationen [5–7]. Efter att benmärgen tagit tillförsäkrar givarens benmärgsceller en stabil enzymnivå i blodet hos mottagaren. Viscerala organ (som t ex levern) återgår till normal storlek, inlagringen i hjärtats klaffar minskar, anletsdragen normaliseras och ledkontrakturer förhindras. Skelletet påverkas dock ej. Längdtillväxten förblir retarderad och ortopediska korrigeringar av kotpelaren kommer ändå att bli nödvändiga i ett senare skede [8, 9]. Hornhinnegrumling kan också, trots BMT, behöva korrigeras med hornhinne-transplantation längre fram [10]. Även vid MPS VI rekommenderas BMT, främst för att förhindra kardiopulmonella komplikationer i högre ålder [11]. Vid de övriga MPS-sjukdomarna, MPS II, MPS III A–D samt MPS IV A och B, har

man gjort behandlingsförsök med BMT utan effekt [1], dock finns någon enstaka rapport som redovisar ett lyckat resultat [12].

Det finns också enstaka rapporter om behandlingsförsök med genterapi vid MPS I och II, men vid dessa, liksom vid andra lysosomala sjukdomar, har förhoppningarna om en tillförlitlig behandling ännu inte kunnat infrias. Djurmodeller finns etablerade för alla sjukdomarna och förbättrar möjligheterna att hitta behandlingsstrategier.

Ett omfattande arbete har skett under de senaste åren för att utveckla enzymsubstitutionsterapi, ERT (enzyme replacement therapy), så att man kan ge syntetiskt framställt enzym vid mukopolysackaridoser. För MPS I avslutades en fas III-studie i september 2001, och en ansökan om godkännande av produkten beräknas bli inlämnad till FDA (Food and Drug Administration) under året. För MPS II har en fas I/II-

Annons

Annons

studie just avslutats, och efterföljande fas III-studie ska påbörjas under hösten. För MPS VI pågår en fas I/II-studie. Hittills rapporterade resultat från två års ERT-behandling av tio patienter med mildare form av MPS I visar effekt på symtom som allmäntillstånd, andning och ledkontrakturer samt ger en förbättrad tillväxt och minskad hepatosplenomegali. Hos fyra av patienterna utvecklades ett antikroppssvar mot givet enzym, som dock klingade av med tiden. Om behandlingen har någon effekt på CNS-symtom har man ännu inte vågat uttala sig om. Tidigare studier av ERT visar att intravenöst givet enzym inte passerar blod-hjärnbarriären, och således kan man förvänta sig begränsade, om ens några, effekter på symtom från CNS. Benmärgrsplantation är således fortfarande den behandlingsmetod som rekommenderas i första hand när det gäller Hurler, då BMT visat sig ha positiva effekter på symtom från CNS. Det är tänkbart att en kombinerad behandling, med ERT före BMT samt ERT som stöd efteråt, skulle kunna bli en framtida behandlingsstrategi.

Vid såväl BMT som kommande ERT-behandling och gen-terapi är den tidigt insatta behandlingen mycket angelägen, vilket förutsätter att barnen tidigt identifieras och får en diagnos. För att kunna utvärdera effekten av nya behandlingsmetoder är det också väsentligt att en så noggrann laboratorie-diagnostik som möjligt utförs, inkluderande enzymaktivitetsbestämning, kvantifiering av utsöndrade glukosaminoglykaner samt mutationsanalys.

Vid de övriga MPS-sjukdomarna finns ännu endast konservativ behandling att tillgå, men utveckling och forskning inom området går snabbt framåt.

Familjerna behöver ett omfattande stöd

Den konservativa behandlingen i form av habiliteringsinsatser, där habiliteringspersonalen är införstådd med och förberedd på att möta de fortsatta försämringarna, är viktig. Det är också angeläget att förebygga medicinska komplikationer och lidande, liksom att ge föräldrarna kontinuerligt psykologiskt stöd under hela sjukdomsförloppet.

Viktigt är också att personal på försäkringskassor och kommuner ges möjlighet att inhämta kunskap om dessa ovanliga sjukdomar och att de får insikt i sjukdomsförloppet, detta för att förhindra onödig byråkrati som leder till ytterligare belastning på familjen. Socialstyrelsen har givit ut informationsskrifter på svenska, som även är publicerade på Internet [14], i vilka sjukdomarna utförligt beskrivs.

De anhörigas behov av att träffa familjer i samma situation är mycket stort. Värde av att familjerna ges tillfälle att mötas på föräldraträffar kan inte nog betonas, och möjligheterna till sådana möten bör underlättas ekonomiskt.

Familjer med barn som har MPS-sjukdomar behöver ett omfattande och mångfacetterat stöd, med ett nära samarbete mellan medicinsk, psykologisk, socialmedicinsk och pedagogisk expertis.

Referenser

- Neufeldt EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CS, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2465-94.
- Walker RW. The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fiberoptic intubation. *Paediatr Anaesth* 2000;10:53-8.
- Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995;72:263-7.
- Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Arch Dis Child* 1995;73:77-81.
- Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 1998;91:2601-8.
- Peters C, Shapiro EG, Krivit W. Neuropsychological development in children with Hurler syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 1998;2:250-3.
- Whitley CB, Belani KG, Chang PN, Summers CG, Blazar BR, Tsai MY, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 1993;46:209-18.
- Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler I). *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:938-44.
- Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implication of bone marrow transplantation. *Neurosurgery* 2000;47:223-8.
- Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up. *Ophthalmology* 1998;105:1099-105.
- Lee V, Li CK, Shing MM, Chik KW, Lam CW, Tsang KS, et al. Umbilical cord blood transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidoses type VI). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:455-8.
- 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;22:638-48.
- Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidoses I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.
- <http://www.sos.se/smkh>

SUMMARY

The mucopolysaccharide diseases
New treatment methods soon at hand

Gunilla Malm, Marie-Louise Bondeson, Ulrika von Döbeln, Jan-Eric Månsson

Läkartidningen 2002;99:1804-9

The mucopolysaccharide (MPS) diseases are a group of inherited, progressive, lysosomal disorders due to deficiencies in various enzymes involved in the lysosomal degradation of cellular glycosaminoglycans (GAG). The six MPS-diseases share clinical features, but each has unique characteristics as well. There is a wide variation in clinical symptomatology even within the same enzyme deficiency. The MPS-diseases are very rare, with only 1-2 affected children born yearly in Sweden (100.000 births). Prenatal diagnosis is available for each condition. Bone-marrow transplantation has been utilized to replace the enzyme deficiency in Hurler's syndrome (MPS I) and Maroteaux-Lamy's syndrome (MPS VI) for the past two decades. When performed before 18-24 months of age in Hurler's syndrome, mental development can be preserved. In this overview we present Swedish incidence and prevalence figures for the different forms of mucopolysaccharidosis, typical symptoms at onset, complications, diagnostic methods and a summary of the present status of research, and finally options for future treatment.

Correspondence: Gunilla Malm, Barnens sjukhus, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm, Sweden.