



# MUKOPOLYSACKARIDOSER

Invalidförbundets enhet för sällsynta sjukdomar och skador ("Harvinaiset")

**genzyme**  
A SANOFI COMPANY



**Harvinaiset-yksikkö**  
**Invalidiliitto**

Broschyren har gjorts i samverkan med Genzyme.

Invalidförbundets publikationer, O.58., 2013

ISBN 978-952-5548-54-9

ISSN 1457-1471

Tryckeri: N-PAINO 2013

# **Mukopolysackaridoser**

# Mukopolysackaridoser

## Mukopolysackaridoseorna är inlagringssjukdomar

Mukopolysackaridoser (förkortning: MPS) är en grupp sällsynta, ärftliga och obotliga inlagringssjukdomar. Namnet MPS kommer från att nedbrytningen av mukopolysackariderna (socker som är bundet till äggviteämnen) är rubbad i ämnesomsättningen. Onedbrutet material börjar sedan lagras i kroppen. De inlagrade mukopolysackariderna börjar störa cellernas funktion. Nuförtiden kallas mukopolysackariderna för glukosaminoglykaner (förkortning: GAG). Man har gjort en uppskattning att ett barn av 25 000 nyfödda har någon typ av mukopolysackaridos (incidens 1:25 000)

## Brister i underhållet

GAG bildas hela tiden i kroppen. De behövs som byggmaterial för exempelvis ben, brosk och senor. Samtidigt bryts gammal GAG ner och försvinner ur kroppen. Kroppens celler innehåller lysosomer som i sin tur innehåller enzym. Dessa enzym ansvarar för nedbrytningen. Vid MPS sviker kretsloppet: Något av de enzym som behövs vid ämnesomsättningen av GAG är skadat. Det kan finnas för mycket av enzymet eller så saknas det vilket gör att nedbrytningen av GAG avstannar. Det leder till att det bildas ämnen som kroppen inte kan avlägsna. Vanligtvis är det dermatan-, heparan- och keratansulfat. Dessa ämnen inlagras på olika ställen i kroppen och orsakar funktionsstörningar och symtom i flera vävnader och organ. Dessa onedbrutna ämnesomsättningsprodukter utsöndras i viss mån i urin. Detta utnyttjas i samband med diagnostik.

## Det finns många olika typer av mukopolysackaridoser

MPS:erna delas i sju huvudgrupper beroende på vilket enzym som fattas. Inom många huvudgrupper finns dessutom namngivna undergrupper. Ursprungligen har de haft som syfte att uttrycka svårighetsgraden för sjukdomen eller typiska symtom (**Tabell**). De sjukdomsbilder som finns under samma rubrik är inte heller likadana. Sjukdomarna formas av många, fortfarande okända faktorer. En formgivande faktor är att det ibland finns tillräckligt av det nödvändiga enzymet för att symtomen ska lindras.

Om man gör en grov indelning kan man säga att vid MPS I, II, VI och VII syns symtomen mest i mjukvävnaderna och skelettet samt ofta även i hjärnområden (svåra former av MPS I och II samt MPS VII).

Symtomen vid MPS IV observeras vanligtvis i skelettet medan MPS III påverkar mest det centrala nervsystemet.

Man håller på att frångå indelningen i undergrupper då symtomspektrumet i varje MPS-typ varierar från en lindrigare form till en svårare. Det är enklare att tala om en lindrigare eller svårare form av MPS I eftersom det inte finns någon tydlig gräns mellan exempelvis Hurlers och Hurler-Scheies eller Hurler-Scheies och Scheies sjukdom.

## Arv avgör insjuknande

MPS:erna är ärftliga sjukdomar. Alla utom en nedärvs autosomt recessivt i de s.k. autosomerna, med andra ord i andra celler än i könscellerna som avgör könet.

I en autosomt recessiv sjukdom behövs två "sjukdomsgener", en från varje förälder som själv är frisk. Man säger att föräldrarna är "anlagsbärare". Om motsvarande gen från den ena av föräldrarna är frisk "döljs" funktionen hos den "defekta" genen och sjukdomen förekommer inte. Eftersom autosomal nedärvning inte är kopplad till kön kan de insjuknade vara såväl flickor som pojkar.

Vi bär alla på ett antal sjukdomsgener. Dessa sjukdomsgener förblir okända om de paras med en frisk gen.

Om båda föräldrarna har en autosomt nedärvd sjukdomsgen är sannolikheten att de får ett friskt barn 75 % (**Bild 1.**).

Ärftligheten för MPS II (Hunters syndrom) är ett undantag eftersom den ärvs recessivt i könscellerna, i X-kromosomen. Kvinnorna har två (XX), men männen har bara en vid sidan om Y (XY). Hos kvinnor skyddar den friska X-kromosomen från sjukdomen även om den andra X-kromosomen skulle bära på en gen som orsakar MPS II. Om mannens enda X-kromosom är "defekt" leder det till att sjukdomen utvecklas.



Därför är patienterna som lider av MPS II praktiskt taget alltid män. Om kvinnans X-kromosom har en genetisk defekt som leder till syndromet MPS II är möjligheten att få en frisk pojke 50 %. Alla flickor är friska men de kan bära en defekt gen (**Bild 2**).

I samband med recessivt nedärvda sjukdomar är det oftast en överraskning när det första barnet med sjukdomen föds. Om barnet ska få ett syskon har familjen möjlighet att göra tester redan under tidig graviditet för att utreda om även nästa barn har samma sjukdom.

## Symtom i olika delar av kroppen

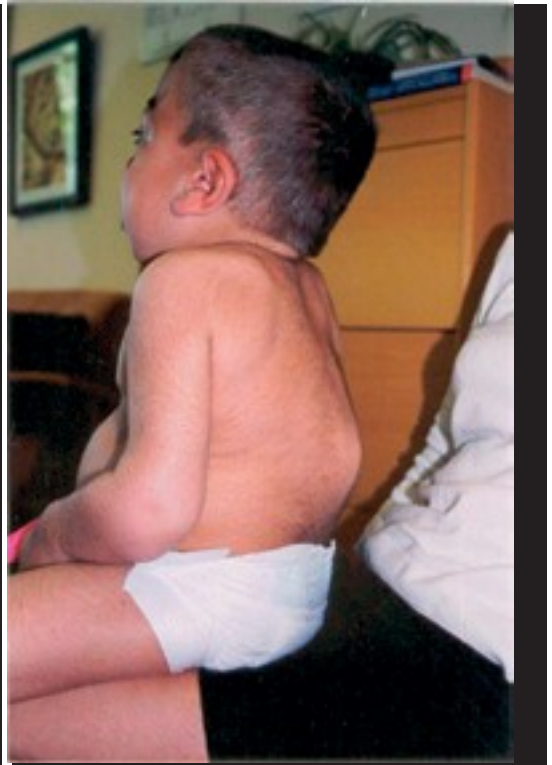
I inlagringssjukdomar, där även mukopolysackaridoserna ingår, påverkas cellernas, vävnadernas och organens funktion av ämnesomsättningsprodukter som inte bryts ner. Inlagringar och senare även symtom förekommer vanligtvis på olika ställen i kroppen. Symtomen är individuella och alla exempel på symtom som nämns förekommer inte hos alla patienter. Den svåra formen av MPS I (Hurlers sjukdom) är den svåraste av MPS:erna och därför får den fungera som exempel.

Barnen verkar helt friska vid födseln men förändringar som är typiska för sjukdomen börjar synas redan under det första levnadsåret. Huvudet växer för snabbt, typiska ansiktsdrag och bräckbildning förekommer hos många barn. Det leder till ytterligare undersökningar och diagnos redan under det första året. Det typiska utseendet är bl.a. en framträdande panna, låg näsrygg och en bred näsa samt runda kinder och tjocka läppar. I ett senare skede är munnen ofta öppen och tungan vilar mellan läpparna och tänderna.

En svår MPS I ökar känsligheten för inflammationer i öron och andningsvägar. Hörseln försämras på grund av återkommande öroninflammationer och ökad inlagring. Den vanligaste anledningen till synnedsättning är att hornhinnan grumlas. Hjärtat är inte heller skyddat: till exempel orsakar inlagringarna förträngningar i kransartärerna och förtjockning av hjärtklaffarna som sedan ofta börjar läcka. Levern och mjälten förstoras.







Tillväxten som ofta är bra i början avstannar helt vanligtvis redan i treårsåldern. Skelettets avvikande utveckling gör att händerna är breda och fingrarna korta. Revbenen är "årformade", nyckelbenen korta och tjocka och kotorna deformerade. Ryggkotorna vid halsryggraden kan förskjutas särskilt lätt. Detta är viktigt att komma ihåg när patientens huvud böjs till exempel när patienten sövs ner och vid tandvård. Ryggraden förblir inte rak (puckel, skolios), höftbenen är dåligt utvecklade och ändorna på de långa rörbenen i extremiteterna avviker från de normala. Missbildningarna i skelettet och inlagringen i mjukdelarna som omger lederna leder till stelhet i lederna och rörelsesvårigheter.

Den ökande inlagringen i hjärnan påverkar den intellektuella utvecklingen. Detta observeras ofta redan i 1–2-årsåldern även om utvecklingen ännu fortsätter. Cirka 2–3 år senare börjar patienten förlora färdigheter.

## Likadana och avvikande drag

I symtomspektrumen för de olika typerna av MPS finns många likheter men i ingen annan form av MPS fortskrider symtomen lika snabbt som vid svår MPS I. Det finns trots allt skillnader och särskilt MPS III avviker på många sätt från andra former av MPS.

En mycket betydelsefull skillnad är att den intellektuella utvecklingen inte avviker väsentligt eller alls från den normala. Detta gäller alla typer av MPS. **(Tabell.)** Den verkliga anledningen varför alla inlagringar inte är lika skadliga är okänd.

Ett karakteristiskt särdrag som skiljer MPS:arna från varandra är att grumlingen av hornhinnan inte förekommer vid MPS II (Hunter) eller MPS III (Sanfilippo).

Det typiska särdraget för MPS:erna är kortvuxenhet. Tillväxten kan avstanna redan innan 3-årsåldern och då blir den slutliga längden under en meter. Vid MPS III är tillväxten bättre och fortsätter upp till 10-årsåldern. I de lindrigare sjukdomsformerna fortsätter tillväxten i bästa fall till en längd på 150 cm.



Ledstyhveten som är vanlig för de flesta MPS:arna överensstämmer inte med symtomen för MPS IV (Morquio). Då beskrivs lederna som överrörliga och slappa. Detta är besvärligt vid halskotorna eftersom kotorna kan glida ur sitt läge. Därför måste man vara särskilt försiktig då man böjer huvudet. Stelheten i kotorna är inte heller ett typiskt drag för MPS III: rörligheten är bra och kvarstår under en ganska lång tid.

Vid MPS III börjar nedsättningen av den mentala förmågan vid 1,5–3-årsåldern och föregår med cirka tio år försvagningen av den motoriska förmågan. Sömn- och beteendestörningarna börjar i 3–4-årsåldern. Ansiktsdragen som är typiska för MPS III kan vara mycket lindriga. Om ett barn som ser "normalt" ut betar sig på ett mycket avvikande sätt kan det leda diagnostiken på fel spår: ADHD eller ett autismspektrumtillstånd kan misstänkas. Det kan leda till att en riktig diagnos blir försenad.



## Från behandling av symtom till behandling av grundorsak

Det finns inget botemedel för mukopolysackaridos. MPS:erna är progressiva sjukdomar som vanligtvis förkortar livslängden (**Tabell.**). Vid avsaknad av botemedel behandlas symtomen. Exempel på behandling av symtom är bråckoperationer, behandling av kompression i ryggmärgen, avlägsnande av halsmandlar och tonsiller samt insättning av rör i öronen för att minska inflammationer, ortopediska åtgärder på skelettet, transplantation av hornhinnan osv. Det finns inte två likadana patienter och därför är även den symtomatiska behandlingen individuell.

På grund av muskel- och ledstyvheten som förekommer i de flesta MPS:erna är fysioterapi en viktig del av den symtomatiska behandlingen och förebyggandet av nedsatt funktionsförmåga. Livskvaliteten förbättras av att behålla lederna så rörliga som möjligt. Samma syfte har hjälpmedel som underlättar vardagen samt att kartlägga och avlägsna hinder i livsmiljön.

Möjligheterna för behandling av MPS har utvecklats under de senaste åren. Även om det slutliga genombrottet inte ännu gjorts kan behandlingen av vissa typer av MPS riktas mot själva grundorsaken, enzymbristen. Behandlingarna har ökat livskvaliteten och antalet levnadsår.



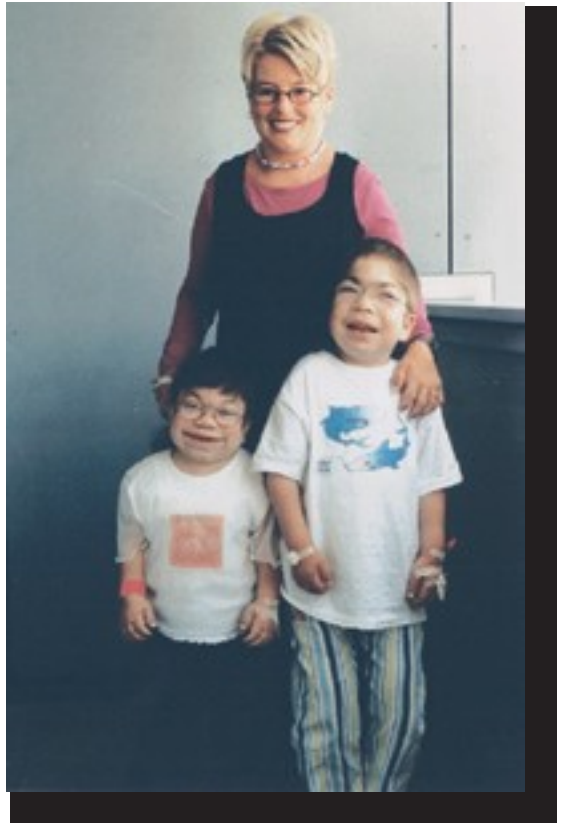
## **Blodstamcellstransplantation**

Redan i början av 1980-talet gjorde man försök med blodstamcellstransplantationer med avsikt att genom behandlingen kunna starta produktionen av enzymet som saknas. I samband med behandlingen transplanteras blodstamceller från en frisk donator till patientens kropp. Om behandlingen lyckas börjar dessa donerade celler föröka sig och bilda alla de enzym som de producerade i donatorn - även det enzym som fattas hos cellmottagaren.

Behandlingarna har delvis varit lyckade. Enzymproduktionen i många vävnader och GAG-inlagringarna i organen minskade när enzymproduktionen började och bildningen av nya bromsades. Detta har minskat symtomen. Enzymens positiva inverkan har inte nått hjärnan i större utsträckning och symtomen för nedsatt intellektuell förmåga har knappt minskat. Hastigheten för nedsättningen har dock minskat. Stamcellstransplantationen ska göras så tidigt som möjligt, redan innan det hunnit bildas betydande inlagringar i hjärnan.



Stamcellstransplantationen har inte haft en sådan inverkan på alla former av MPS att den anses vara en lämplig behandling. De som lider av en svår form av MPS I och MPS II samt MPS VII har haft nytta av stamcellstransplantation. Samcellstransplantationen är en besvärlig behandling. I varje enskilt fall måste övervägas om den eventuella nyttan är så stor att de eventuella riskerna i samband med stamcellstransplantationen är värda att ta. Populariteten för den nämnda behandlingsmetoden har även minskat på grund av att den s.k. behandlingen med enzymsättning har givit lovande resultat.



### **Behandling med enzymsättning**

Enzymet som är defekt eller saknas i de olika MPS-typerna är känt. Om ett "läkemedel" som ersätter ett sådant enzym kan framställas och ges åt behövande borde sjukdomen kunna kontrolleras.

Man har redan fått fram en behandling med enzym(ersättning) för typerna MPS I, MPS II och MPS VI. De utvecklade preparaten laronidas (för MPS I), idursulfas (för MPS II) och galsulfas (för MPS VI) ges intravenöst en gång per vecka på sjukhus. Droppet tar flera timmar per gång och behandlingen är livslång. Biverkningarna, såsom allergiska reaktioner är möjliga som vid alla läkemedelsbehandlingar.

Behandlingsresultaten har varit bra även om det är en utmaning också vid enzymbehandling att få effekten att nå hjärnan. Den s.k. blod-hjärnbarriären är ett viktigt skydd för hjärnan: den hindrar att skadliga ämnen tränger in i hjärnan från blodomloppet. Den vanligtvis positiva funktionen hos blod-hjärnbarriären är en nackdel när man vill att ett ämne ska nå hjärnan såsom vid enzymbehandling. Trots att många andra symtom lindras är enzymbehandlingens inverkan på hjärnan liten på grund av de tidigare bildade inlagringarna och följden av dessa.

Man har försökt kringgå denna begränsning genom att ge enzymbehandling i vätskeutrymmet intill ryggmärgen som i sin tur är i kontakt med hjärnan. Genom denna åtgärd har man också uppnått goda resultat men behandlingen är ännu inte officiellt registrerad. Innan registreringen måste man kunna påvisa genom noggranna undersökningar att behandlingen är säker och effektiv. När det gäller sällsynta sjukdomar är det tidskrävande att samla ett sådant "bevismaterial". Undersökningar pågår fortfarande och det ser ut som om enzymsättningsbehandlingen som ges i vätskeutrymmet intill ryggmärgen kommer att registreras i sinom tid.

Med hjälp av djur- och cellodlingsförsök söker man kontinuerligt även andra behandlingsmöjligheter. Även om vägen är lång från dessa försök till etablerad patientbehandling är det viktigt att utvecklingen av MPS-behandlingar fortsätter.



## Inom behandlingen behövs expertkunnande

MPS:erna är mycket sällsynta sjukdomar vilket gör att enskild vårdpersonal inte nödvändigtvis – och förståeligt – har någon kunskap eller erfarenhet. Trots det vaknar misstanken ofta på barnrådgivningen eller hälsovårdscentralen. Huvudets alltför snabba tillväxt och kontinuerliga inflammationer i öron och andningsvägar kan leda till diagnos. Diagnostiseringen och behandlingen sker åtminstone i början på ett universitetssjukhus. Sakkunskap behövs från många olika specialområden: i behandlingen deltar vanligtvis bland annat neurologer, ortopedier, kirurger, läkare som ansvarar för stamceller samt ögon-, öron-, hjärt-, anestesi- och tandläkare.

I samband med behandlingen av sällsynta sjukdomar är det viktigt att koncentrera behandlingen för att samla kunskap och erfarenhet. Det garanterar bästa möjliga medicinska behandling för patienten.



## Text, bilder 1 och 2 samt tabell:

Päivi Hölttä

Redaktör, odontologie doktor, specialisttandläkare

Ytterligare information om mukopolysackaridoser finns på finska, svenska och engelska t.ex. i följande internetkällor:

[www.invalidiliitto.fi/harvinaiset](http://www.invalidiliitto.fi/harvinaiset)

[www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser)

[www.mpssociety.org](http://www.mpssociety.org)

[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

[www.omim.org](http://www.omim.org)



Bild1. Nedärvning av autosomt recessiv sjukdom. Sjukdomen överförs på samma sätt till både flickor och pojkar. Alla monopolysackaridoser förutom Hunters syndrom nedärvs som på bilden.

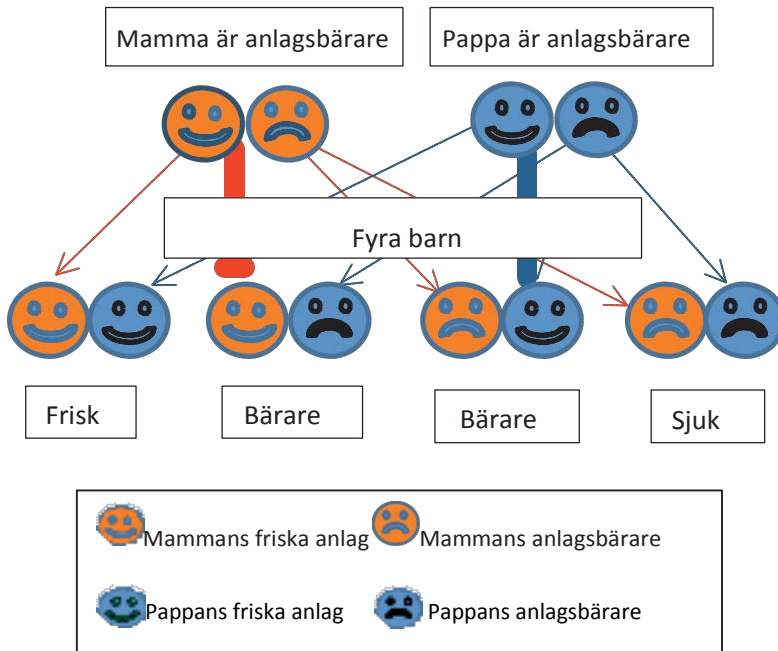
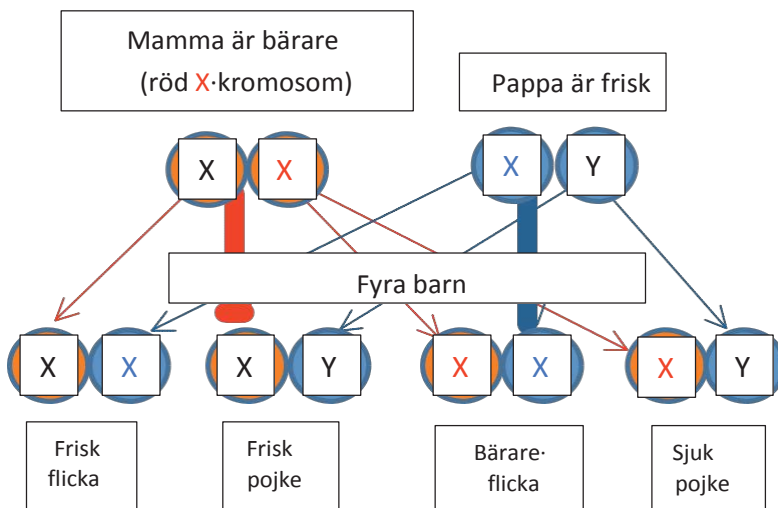


Bild 2. X-kromosombunden nedärvning av en recessiv sjukdom såsom Hunters syndrom. Statistiskt är hälften av pojkarna sjuka. Flickorna är friska även om hälften av dem kan bära på sjukdomen.





Tabell. Mukopolysackaridoserna indelas i sju huvudgrupper med undergrupper som har olika symtomspektrum. Inom litteraturen avviker informationen om förekomst, förväntad livslängd, diagnosåldern för MPS och behandlingen är också delvis motsägelsefull eller fattas. De internationella siffrorna i tabellen är riktgivande och sammanställda från många olika källor. Statistik om enbart finländska patienter saknas.

Mukopolysackaridos (MPS)	Uppdelning av MPS i undergrupper	Diagnosålder	Förväntad livslängd (ingen HSCT eller ERT)	Förekomst	Intellektuell utveckling	Behandlingsmöjligheter; ingen botande behandling
MPS I	Hurler (MPS IH): svår	6–24 mån	Vanligtvis ≤ 10 år	1:100 000 (totalt alla former)	Tillbakagång från cirka 3–4	HSCT (< 2 år), ERT, behandling av
	Hurler-Scheie (MPS I-H/S): lindrigare	3–8 år	> 20 år		Normal	ERT, behandling av symtom
	Scheie (MPS IS): lindrigast	> 5 år	Normal		Normal	ERT, behandling av symtom
MPS II	Hunter, svår (MPS IIA)	18 mån–4 år, beroende på svårighetsgrad	10–15 år	1:140 000–160 000 av pojkar (A–B)	Tillbakagång från cirka 2–3	ERT (HSCT), behandling av symtom
	Hunter, lindrigare (MPS IIB)		20–60 år		Normal	Behandling av symtom (ERT)
MPS III	Sanfilippo A (MPS IIIA)	I svåra former 1–2 år	I svåra former 20–40 år	1:70 000–90 000 (A–D)	Tillbakagång från cirka 2 år	Behandling av symtom
	Sanfilippo B (MPS IIIB)					Utveckling av ERT
	Sanfilippo C (MPS IIIC)	I lindrigare former först i vuxenålder t.o.m. > 50 v	I lindriga former 40–70 år			Behandling av symtom
	Sanfilippo D (MPS IIID)					Utveckling av ERT
MPS IV	Morquio A (MPS IV-A)	1–3 år	I svåra former 2–3 år; i lindriga former 60–70 år	1:200 000 (A–B)	Normal	Behandling av symtom, ERT
	Morquio B (MPS IV-B)					Behandling av symtom
MPS VI	Maroteaux-Lamy (MPS VI)	2–3 år	I svåra former cirka 20 år, i lindriga former längre	1:240 000–300 000	Normal	ERT (HSCT), behandling av symtom
MPS VII	Sly	0–7 år, beroende av	Från några månader till 20–40 år	< 1:250 000	Tidig tillbakagång	Behandling av symtom, HSCT
MPS IX	Brist på hyaluronidas	?	Ingen information beskrivning av endast 1	Mycket sällsynt	?	Behandling av symtom

Förkortningar HSCT = blodstamcellstransplantation "hematopoietic stem cell transplantation"; ERT = enzymsättningsbehandling "enzyme replacement therapy"

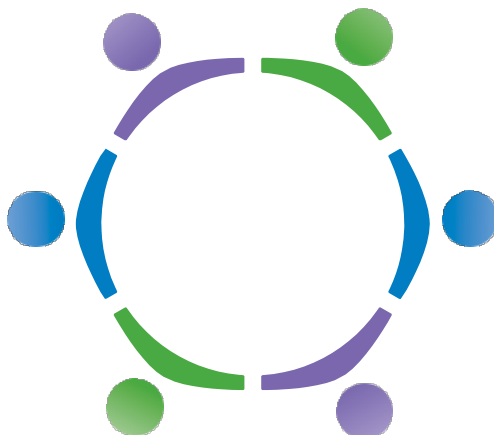
Invalidförbundets Harvinaiset-enhet är ett rådgivnings- och stödcentra för sällsynta sjukdomar och skador i rörelseorganen. Enheten publicerar broschyrserien Harvinaiset där denna broschyr om Mukopolysackaridos ingår. Innehållet i broschyren har producerats av redaktören, odontologie doktor, specialisttandläkare Päivi Hölttä och för utgivningen ansvarar Genzyme. Med hjälp av Invalidförbundets broschyrer sprids diagnosspecifik information som annars är svår att hitta på finska. Broschyrerna är avsedda för personer som ingår i sällsynta skade- och sjukdomsgrupper, deras anhöriga samt social-, hälso- och sjukvårdspersonal.

Broschyrer och beställningar från Invalidförbundets Harvinaiset-enhet:

[www.invalidiliitto.fi/harvinaiset](http://www.invalidiliitto.fi/harvinaiset)

Specialkunskap och rehabilitering för personer som lider av en sällsynt sjukdom:

[www.lahdenkuntoutuskeskus.fi](http://www.lahdenkuntoutuskeskus.fi)



Invalidförbundets Harvinaiset-enhet  
Launeenkatu 10, 15100 Lahtis, tfn (03)  
812 811 [www.invalidiliitto.fi/harvinaiset](http://www.invalidiliitto.fi/harvinaiset)