FRAMBU

Senter for sjeldne funksjonshemninger

Småskrift nr 42

Mukopolysakkaridosesykdommer og beslektede tilstander

Referat fra 9th International Symposium
Venezia, Italia 29. juni – 2. juli 2006

ISBN 1501-973X

Forord

Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger er et landsdekkende kompetansesenter som utvikler, samler og formidler spisskompetanse om et utvalg sjeldne tilstander, blant annet mukopolysakkaridoser (MPS) og beslektede tilstander. Senteret arrangerer informasjonsopphold for personer med diagnose og deres pårørende, samt seminarer for fagpersoner og familier. Vi foretar også utreiser til brukere og deres hjelpeapparat og nettverk lokalt og regionalt og produserer informasjonsmateriell av ulik art. Se www.frambu.no for mer informasjon.

Mukopolysakkaridosesykdommene
MPS-sykdommene er en gruppe sjeldne, medfødte, fremadskridende stoffskiftesykdommer. Barna er født tilsynelatende friske, men har en arvelig enzymmangel som fører til avleiringer av mukopolysakkarider i ulike vev og endring av utseende. Sykdommene varierer fra svært alvorlige til så milde at sykdommen først blir diagnostisert i voksen alder. Arvegangen er autosomal recessiv, med unntak av Hunters sykdom, som arves kjønnsbundet recessivt fra mor til sønn. Fordi gen- og enzym-feilene er kjent, er det mulig å tilby fosterdiagnostikk og bærerdiagnostikk. MPS I og II er de hyppigst diagnostiserte typer. Årlig fødes det 2-3 barn med disse tilstandene.

Dette småskriftet oppsummerer noen av punktene som ble tatt opp på det niende internasjonale symposiet for MPS-sykdommer og beslektede tilstander. Det ble arrangert i Italia fra 29. juni til 2. juli 2006. Symposiet samlet nær 1050 deltagere fra hele kloden, hvorav 600 fagpersoner og 450 familier med barn. Den vitenskaplige delen av programmet som rettet seg mot fagpersoner strakk seg over tre intense dager med program fra morgen til kveld. Den familierettede delen av programmet bestod av en rekke varierte og innholdsrike foredrag og innlegg holdt av fagpersoner, foreldre, søsken og foreningsrepresentanter. Mens foreldrene hadde program, ble barna tatt godt vare på av 200 frivillige som til sammen snakket 36 forskjellige språk.

Fra Norge deltok fire familier med barn eller unge med MPS-sykdommer. Fra Frambu deltok Jørgen Diderichsen, Marianne Lindmark og Kaja Giltvedt. I tilegg deltok flere andre norske leger og fagpersoner.

Vi vil i dette skrivet forsøke å oppsummere noen av høydepunktene fra den innholdsrike konferansen.

Vi håper småskriftet vil være til nytte!

Frambu,
oktober 2006

Innhold

Den vitenskapelige delen av programmet

Klinsike aspekte

Utvikling og utfordringer i forståelsen av og behandlingsmuligheter ved MPS-sykdommer 7

Forekomst av MPS-sykdommer og andre beslektede sykdommer 8

Oppfølging av pasienter og begrensninger i tilgjengelige behandlingsmetoder 9

Sykdomsopprinnelse og sykdomsutvikling ved lysosomale avleiringssykdommer

Utvikling av sykdom ved lysosomale avleiringssykdommer: En kaskade av irreversible sykdomsprosesser 10

Sykdommer med skade på et enkelt gen er komplekse sykdommer 10

Nyfødtscreening og diagnostisering av lysosomale avleiringssykdommer

Screening og etiske problemer 11

Behandling av mukopolysakkaridosesykdommer: Oppdatering og fremtidsperspektiver

Oppsummering og oppdatering av kliniske studier for MPS I 12

Oppsummering og oppdatering av kliniske studier for MPS II 12

Langtids ERT-behandling med Naglazyme for MPS VI (Maroteaux-Lamys sykdom): Vekst, pubertetsutvikling og lungefunksjon 13

Medisinsk behandling for Sanfilippos sykdom 13

Perspektiver for medisinsk behandling ved MPS IV 14

Perspektiver for medisinsk behandling ved MPS VII 15

Human stamcelle transplantasjon og alternative behandlingsstrategier

Resultat av human stamcelletransplantasjon (HSCT) ved Hurlers sykdom: Europeisk erfaring 1994-2004 16

Stamcellers behandlingspotensial 16

Den familierettede delen av programmet

Anestesi
”Best practice” og erfaring med anestesi 20

Spiseproblemer
Kartlegging av spise- og ernæringsvansker hos barn med Sanfilippos sykdom (MPS III) 20

Respirasjonsproblemer
”Sønnen min bruker CPAP (Continuous positive airway pressure)” 21
Behandling ved øre-/nese-/halsproblemer 21

Ortopedi og skjelettproblemer
Nakke, rygg, hofter og knær: Erfaringer og resultater 22
Korsettbehandling og leddkirurgi 22
Bør barnet mitt få fysioterapi for å reduserer leddstivhet? 23
Livskvalitet hos personer med Morquios sykdom 23
Internasjonalt Morquio A-register 24

Øyeproblemer og nevrologiske aspekter
Utfordringer med øynene 25
Tegn og symptomer på nevrologiske problemer 25
Fenotypisk adferd ved MPS-sykdommer og beslektede tilstander: Implikasjon for utredning og tiltak 25

Psykososiale aspekter
MPS I: Sykdommen sett fra pasientens ståsted 26
Å leve med MPS 26
Min bror og søster har Sanfilippos sykdom 27
Å stå utenfor og oppleve at våre barn dør 27

Neste internasjonale symposium 28

Referater fra den vitenskapelige delen av programmet

Kliniske aspekter

Utvikling og utfordringer i forståelsen av og behandlingsmuligheter ved MPS-sykdommer

ved E. F. Neufeld fra Department of Biological Chemistry, David Geffen School of Medicine ved UCLA i Los Angeles, USA

Dr Neufeld ga en oversiktsforelesning hvor hun startet med å konstatere at mye var skjedd siden den første internasjonale MPS-kongressen i Minneapolis i 1988. På tross av mye kunnskap og nye behandlingsmuligheter, står man fortsatt ovenfor store utfordringer fremover.

Genene er klonet for alle MPS-sykdommene med unntak av MPS IIIC. Det er avdekket over 100 mutasjoner som fører til MPS I, MPS IIIB og MPS IVA og over 300 mutasjoner for MPS II. De mange forsøkene på å korrelere spesifikke mutasjoner til klinisk fenotype for MPS-sykdommene har kun vært vellykket i noen få tilfeller.

Dyremodeller er tilgjengelig for de fleste MPS-sykdommene. Noen forekommer spontant, mens andre er skapt gjennom ”knockout”-teknologi på mus. Disse modellene har ikke nødvendigvis alle manifestasjonene som den motsvarende sykdommen hos mennesker. Arbeid med modellene gir likevel mulighet til å bedre forstå sykdomsutviklingsprosessene ved disse sykdommene.

Vår tidligere forståelse av sykdomsprosessene ved disse tilstandene viser seg å ha vært svært forenkelt. Tidligere var oppfatningen at en feil i et gen som koder for et lysosomalt enzym medfører avleiring av delvis nedbrutte mukopolysakkarider (Glykosaminoglykaner). Dette resulterer i en utvidelse av lysosomene og til slutt funksjonsfeil i celler og vev. Denne forståelsen er ufullstendig fordi cellenes respons på enzymmangelen er mer komplisert og involverer flere mekanismer i cellene enn tidligere antatt. Men vår kjennskap til hvordan disse sykdommene påvirker ulike prosesser i cellenes stoffskifte er fortsatt mangelfull.

Benmargstransplantasjon har vist seg å være en effektiv behandling ved Hurlers syndrom (MPS I, alvorlig form) dersom det utføres i ung alder. På andre former for MPS er resultatene fra behandling med benmargstransplantasjon skuffende. De siste årene har det vært forsøkt transplantasjon av stamceller fra navlestrengsblod. Dette har vist tilsvarende resultater som for benmargtransplantasjon.

Den store utfordringen i behandlingen av personer med MPS sykdommer er å finne en effektiv måte å forhindre sykdommenes påvirkning av hjernen.

Det arbeides nå med å se på ulike måter å få aktivt enzym til å passere blod-hjerne-barrièren (fysiologisk sperre som finnes mellom blodet i hjernen og nervevevet som styrer stoffutvekslingen mellom blodet og hjernesubstansen). En måte å gjøre dette på er å injisere enzym direkte inn i ryggmargsvæsken.

En annen strategi er å få enzymet til å passere blod-hjerne-barrièren ved hjelp av reseptormediert passasje. Det vil si at enzymet fraktes gjennom barrieren ved å binde seg til spesifikke reseptorer på utsiden av blod-hjerne-barrièren. Dette er samme metode som andre proteiner nødvendig for hjernen benytter.

Forekomst av MPS-sykdommer og andre beslektede sykdommer

ved J. J. Hopwood fra Lysosomal Diseases Research Unit ved Department of Genetic Medicin ved Children, Youth & Women's Health Service i North Adelaide, Australia

Lysosomal avleiringssykdommer (LSD) omfatter nå mer enn 50 ulike enkelt-sykdommer, hvorav MPS-sykdommene utgjør den største undergruppen i de aller fleste land. Det er nå kjent 11 forskjellige genetiske typer av MPS-sykdommer. Alle har det til felles at de mangler et lysosomal enzym som er nødvendig for å nedbryte Glykosaminoglykaner (GAG), men med store individuelle forskjeller i sykdomsforløp. Det er til nå gjort få studier av forekomsten av for de enkelte sykdommene i forskjellige land. En av hovedutfordringene for å kunne samle denne type data, er at det i mange land er ulike spesialister og diagnostiske sentra som forholder seg til disse diagnosene uavhengig av hverandre. Databasen GOLD (Global Organisation of Lysosomal Diseases) er et viktig redskap for å prøve å koordinere og registrer antall personer diagnose.

I 1999 publiserte Meikle og medarbeidere i Australia en retrospektiv studie med oversikt over 470 pasienter som med 27 ulike lysosomal avleiringssykdommer fra 1980-1996. Denne studien viser en forekomst av LSD (antall nye med diagnosen i forhold til antall levende fødte pr år) på 1:7700 i Australia. Liknende oversikt fra Poorthuis i Nederland og Baehner i Tyskland som viste tilsvarende forekomst av MPS-sykdommene som Meikle. Alle fant en total forekomst på ca 1:30000, men med forskjellig forekomst av de ulike diagnosene inn under MPS-sykdommene.

Undersøkelse for de vanligste formene for lysosomale avleiringssykdommer er nå mulig og kan gjøres umiddelbart etter fødsel på samme måte som man i dag tester for PKU (Føllings sykdom). Dette reiser mange etiske spørsmål rundt hva man skal si og gjøre hvis man avdekker sykdom, ettersom det i dag ikke finnes tilgjengelig kurativ behandling. På den annen side vil det å oppdage sykdom tidlig være avgjørende for å oppnå best mulig effekt av og resultat med de behandlingsmetodene som nå gradvis blir tilgjenglige.

Oppfølging av pasienter og begrensninger i tilgjenglige behandlingsmetoder

ved J. E. Wright fra Royal Manchester Children's Hospital i Manchester, Storbritannia

For pasienter med MPS-sykdom er tilgjenglig behandling benmargstransplantasjon (BMT) og for noen av gruppene enzymerstatningsterapi (ERT). Selv om begge behandlingsmetodene har vist økt livslengde og bedret livskvalitet for pasienten, har begge tilnærmingsmetodene sine begrensinger. Begrensingene er i hovedsak i forhold til å behandle sykdommens påvirkning på skjelett og sentralnervesystemet. Det jobbes nå på forskningsplan med å se på hvordan man kan få tilført enzym til å passere blod-hjerne-barrieren. Det jobbes også med å se på hvordan man mer effektivt kan få enzym til å nå og virke i skjelettet.

Utfordringene i forhold til å nå hjernen og skjelettet ved dagens tilgjengelige behandlingsmetoder, har ført til at behandling for MPS III (Sanfilippos sykdom) og MPS IV (Morquios sykdom) ligger etter de andre MPS-sykdommene. Støttende og lindrende tiltak er foreløpig eneste tilgjengelig behandling ved disse sykdommene.

I Storbritannia har man god erfaring med utvikle tverrfaglig oppfølgingsteam for personer med MPS. Dette gir grunnlag for å fortsette å samle evidensbasert kunnskap for behandlingsmetodene, noe som er viktig for at bevilgende myndigheter vil dekke/ fortsette å dekke behandlingsutgiftene i fremtiden.

Sykdomsopprinnelse og sykdomsutvikling ved lysosomale avleiringssykdommer

Utvikling av sykdom ved lysosomale avleiringssykdommer: En kaskade av irreversible sykdomsprosesser

ved S. U. Walkely fra Department of Neuroscience ved Rose F. Kennedy Centre for research in Mental Retardation and Human development ved Albert Einstein College of Medicine I Bronx NY, USA

Undersøker for å bedre forstå hvordan stoffskiftet i cellene ved disse sykdommene er påvirket, må inkludere studier av prosessene i cellen i et mye videre perspektiv enn knyttet til det enkelte enzyms funksjon i lysosomene. Det blir stadig mer klart at det ikke bare handler om at en enkelt genfeil fører til mangel på ett enkelt lysosomalt enzym. Det er også en lang rekke andre proteiner i cellen som er involvert i det som kalles en kaskade av ugunstige kjemiske feilspor. Det oppstår ikke bare en opphopning og avleiring av glykosaminoglykaner, men også avleiring av andre substanser som for eksempel ulike fettstoffer. Det er også kartlagt at mangel på stoffer som avleiringsstoffene skulle vært omdannet til, kan påvirke cellen og bidra i sykdomsprosessen.

Sykdommer med skade på et enkelt gen er komplekse sykdommer

ved K. M. Dipple, USA

Ved sykdommer som skyldes feil i et enkelt gen, slik som ved MPS-sykdommene hadde man fra medisinsk genetisk ståsted et håp om at så snart den spesifikke mutasjonene i genet var kartlagt gjennom molekylær genetisk undersøkelse, ville dette kunne brukes til å si noe om alvorlighetsgraden og utviklingen av sykdommen. Erfaring har vist at man ved de fleste av disse sykdommene ikke finner en slik korrelasjon: En såkalt genotypisk- fenotypisk kopling. Dette skyldes blant annet at enzymet som er defekte i den aktuelle sykdommen er koplet til flere prosesser i kroppen enn den opprinnelige metabolske nedbrytningen i lysosomene. Det er også identifisert såkalte ”modifiseringsgener”. Disse kan bidra til å påvirke aktiviteten til det aktuelle enzymet som er skadet og spille en rolle for utviklingen og alvorlighetsgraden av sykdommen.

Nyfødtscreening og diagnostisering av lysosomale avleiringssykdommer

Screening og etiske problemer

ved F. Stewart fra MedicalGenetics ved Belfast City Hospital i Belfast, Irland

De generelt aksepterte kriteriene for screening er kort sammenfattet: Identifisere individer, som allerede er rammet av en sykdom de ikke kjenner til eller løper større risiko enn andre til å utvikle sykdom. Identifisering av sykdom må medføre at man har større sjanser for å bli hjulpet enn skadet. Informasjon om sykdom må alltid gis i relasjon til en hver tid rådende behandlingsmuligheter.

Fremskritt i teknologien gjør at det nå er mulig å diagnostisere flere lysosomale avleiringssykdommer, her under MPS I og MPS III, ved hjelp av en bloddråpe på et papir. Vil en slik type testing være nyttig og vil det kunne oppfylle de generelt aksepterte screening kriteriene? Steward tok til ordet for at det nå var grunnlag for å vurdere screening for MPS I, da man har behandlingsmulighet i form av tidlig benmargstransplantasjon og enzymerstatningsterapi. For andre lysosomale avleiringssykdommer er det større etiske dilemmaer vedrørende screening. På den ene siden vil denne informasjonen være av betydning for familien ved planlegging av eventuell familieforøkelse. På den annen siden vil en avsløring av en latent sykdom hvor det fortsatt ikke finnes effektiv behandling, frata familien en del av den livskvalitet som ligger i å leve med et ”friskt barn” frem til sykdomstegnene debuterer.

Behandling av mukopolysakkaridosesykdommer: Oppdatering og fremtidsperspektiver

Oppsummering og oppdatering av kliniske studier for MPS I

ved J. E. Wright fra Royal Manchester Children's Hospital i Manchester, Storbritannia

MPS I skyldes mangel eller fravær av enzymet α-L-iduronidase. Sykdommen som er progressiv omfatter et vidt spekter, fra den alvorlige formen Hurlers sykdom som vanligvis medfører død i løpet av de 10 første leveår til den mildere varianten Hurler- Scheies sykdom og den mildeste formen Scheies sykdom hvor leveutsiktene strekker seg til 20-, 30- og 40-årene. Sykdommen rammer flere typer celler, vev og organer.

Enzymbehandling med Aldurazyme (laronidase) er nå kommersielt tilgjenglig som langtidsbehandling ved MPS I. I det internasjonale MPS I-registeret er det registrert totalt 475 pasienter. Av disse bruker 248 ERT. Resultatene fra en klinisk utprøving har viset at Aldurazyme er trygt, effektivt og bedrer mange av symptomene ved sykdommen. Det er vist vedvarende og signifikant bedret lungefunksjon og lungekapasitet. Vedvarende og signifikant reduksjon i utskillelsen av glykosaminoglykaner i urinen, reduksjon i antall pustestopp under søvn og økt leddbevegelighet, påvist ved målinger. Det er også vist reduksjon av hjerteaffeksjon og minsket størrelsen på leveren. Personer med sykdommen oppgir bedret utholdenhet, økt velvære i form av mindre smerter, mer energi og overskudd i hverdagen sammen med bedre søvn.

Enzymbehandlingen er godt tolerert av de fleste og de problemer enkelte har i forbindelse med enzyminfusjonen kan bedres ved å redusere infusjonshastighet og eventuelt ved premedikasjon av antihistamin. Da man på verdensbasis har rapportert at en har fått alvorlig allergisk reaksjon ved infusjon av enzymet, anbefales det at medisineringen bør gis i kontrollerte medisinske omgivelser.

Oppsummering og oppdatering av kliniske studier for MPS II

ved J. Muenzer, USA

Den kliniske studien som nå er avsluttet har hatt to intervensjonsgrupper, en som har fått ukentlig infusjon av 0,5 g enzym pr kg og en gruppe med infusjon av 0,5 g enzym pr kg hver 14. dag. Studien har gått over 1 år og kun 1 pasient har falt fra under hele studien. Alle har deltatt på mer en 80 % av behandlingene. Dette ansees i kliniske utprøvinger som svært høy gjennomføringsprosent sett i lys av at behandlingen tar 4 timer, pluss reise til og fra, en dag, hver uke i 1 år!

I studien har man oppnådd bedret 6 minutter gangtest ved ukentlig infusjon p= 0,0049 og for infusjon hver 14. dag p=0.041. Det er også funnet bedret lungekapasitet målt med FVC (forsert vital kapasitet - volumet fra full inspirasjon til full ekspirasjon under maksimal innsats og pustekraft), men

ved infusjon hver fjortende dag er bedringen ikke signifikant. Det er funnet en reduksjon i volum av lever og milt ved begge doseringene, samt en reduksjon i utskillelsen av glykosaminoglykaner i urinen.

Man fant noe økt leddbevegelighet ved ukentlig infusjon med dette var ikke signifikant. Det er også vist en bedret lengdevekst for de som sto på ukentlig infusjon.

Medisinen ble funnet å være trygg selv om noen av pasientene reagerte med lokale reaksjoner. Disse problemene ble mindre over tid. I løpet av den kliniske studien var det 2 dødsfall, men ingen av disse ble koblet til behandlingen. Den ene av de som døde fikk placebo.

I studien var det ikke inkludert pasienter med den mest alvorlige formen for Hunter, (dvs. de helt uten enzymproduksjon). Man vet derfor ikke noe om effekt og bivirkninger for denne gruppen.

Langtids ERT-behandling med Naglazyme for MPS VI (Maroteaux-Lamys sykdom): Vekst, pubertetsutvikling og lungefunksjon

ved P. Harmataz fra Children's Hospital i Oakland, Canada

ERT har vist positive resultater i 3 kliniske studier for MPS VI (Maroteaux-Lamys syndrom). De positive resultatene omfatter blant annet bedret 12 minutter gangtest, bedret evne til å gå i trapper og reduksjon i urinutskillelsen av GAG. Dette førte til at enzymbehandling ble kommersielt godkjent 31.5.2005 i USA og 24.1.2006 i EU.

De langtidsresultatene som finnes for ERT-behandlingen viser bedret lengdevekst, men best effekt for de under 12 år. Signifikant bedret lungefunksjon, men pasientene må få behandlingen i opp mot 1 år før bedringen er signifikant. For de med forsinket pubertetsutvikling bedret dette seg ved ERT-behandling. Det ble også vist reduksjon i fortykning av veggene i hjertet, men det er behov for andre og bedre metoder enn det som ble brukt i denne undersøkelsen for å påvise dette statistisk.

Medisinsk behandling for Sanfilippos sykdom

ved K. M. Hemsley fra Lysosomal Diseases Research Unit ved Department of Genetic Medicine ved Children, Youth & Women's Health Service i North Adelaide, Australia

MPS III er som de andre lysosomale avleiringssykdommene en genetisk sykdom som nedarves ved autosomalt recessiv arvegang. Forekomsten av MPS III er 1: 55000 fødsler. Det finnes fire undergrupper av MPS III, hvor MPS IIIA er den vanligste. Ved alle undergruppene er det feil på et enzym som er involvert i nedbrytningen av Heparansultat (GAG). Sekundær opplagring av fettstoffer er også observert ved denne sykdommen. Sykdommen rammer sentralnervesystemet og gir symptomer som forsinket utvikling, mental

tilbakegang, tap av sosiale- og motoriske ferdigheter, forstyrret søvnmønster, aggresjon og hyperaktivitet. Patologiske forandringer utenfor sentralnervesystemet inkluderer blant annet forstørret lever og milt samt milde skjelettforandringer. Debut i symptomer varierer fra de første leveårene til sent i voksenlivet.

Pr i dag finne ingen sikker og effektiv behandling for MPS III. Benmargstransplantasjon som har gitt gode resultater ved noen andre lysosomale avleiringssykommer har ved MPS III vært lite vellykket, uten at man helt vet årsaken til dette. ERT-behandling som er utviklet for flere andre sykdommer virker generelt dårlig på symptomer fra sentral nervesystemet da enzymet ikke passerer blod-hjerne-barrièren. Det er derfor viktig å finne andre behandlingsmetoder for MPS III pasienter. I denne videre forskningen benytter man flere ulike dyremodeller.

De behandlingsmetodene som nå er under utvikling ved hjelp av disse dyremodellene er ERT- behandling med høye doser. Dette har vist å kunne bedre overleveringen av enzym til sentralnervesystemet i dyremodeller. ERT-behandling injisert rett i spinalvæsken har også vist lovende resultater, med begge disse funnene gjenstår å verifisere i kliniske forsøk på mennesker. Av andre tilnærmingsmetoder det jobbes med for å kunne tilby en behandling er genterapi, og celleterapi inklusiv beinmargstransplantasjon og andre stamceller samt substratreduksjonsterapi, chaperone-terapi og stop-kode avlesningsterapi.

Substratreduksjonsbehandling går ut på å hemme syntesen av det substratet som kroppen ikke kan bryte ned. Denne type behandling er vist effektiv ved Gauchers sykdom. Chaperone-terapi går ut på å finne små kjemiske molekyler som kan binde seg til enzymene som ikke virker som følge av feil i DNA oppskriften. Enzymene, kan da endre seg til en aktiv konfigurasjon og utføre den jobben de er ment å gjøre i nedbrytningen og resirkuleringen av i kroppen. Stop-kode avlesningsterapi går ut på å påvirke avlesningsprosessen fra DNA slik at man får avlest riktig kode og laget et virkningsfullt enzym. Stop-kode tilnærmingen antas å kunne være virkningsfull for 10 % av MPS III pasientene dersom man lykkes med å finne en god måte å påvirke dette systemet på.

Perspektiver for medisinsk behandling ved MPS IV

ved S. Tomatsu, Dep of Pediatrics, Saint Louis University, USA

Aktuell behandling for MPS-sykdommer (ERT-behandling) har vist bedring i symptomer og patologi ved å redusere avleiring i organer som for eksempel lever. Det er fortsatt en stor utfordring å løse skjelettrelatert sykdom og plager forbundet med dette fordi vanlig ERT-behandling i liten grad når skjelett, ben- og bruskceller. Det er påvist at noe enzym når benmargen, men det er ingen garanti for at enzymet vandrer fra benmargen og ut i bencellene og til omliggende brusk. Hovedårsaken til dette er at det ikke er blodårer i vekstplatene på beinstrukturen, slik som i andre organer.

Ved bruk av en musemodell er det påvist at man kan oppnå bedre effekt på skjelettsykdommen ved å injisere enzym med målsetning om å nå ben og brusk. Det er da benyttet en aminosyre, oligopeptid, som tidligere har vist å effektivt

binde seg til ben. Man fant at det målbeviste benenzymet brukte opptil 10 ganger lengre tid på halvering i blodet og at enzymet forble lenger i bein og beinmarg og resulterte i fire ganger høyere enzymaktivitet i bein sammenlignet med vanlig ERT-behandling. Denne behandlingen gitt til mus i 12 uker viste også en reduksjon i avleiring i øyets hornhinne. Disse funnene åpner opp for potensielle kliniske tilnærmingsmetode for ERT-behandling til MPS IV-pasienter

Perspektiver for medisinsk behandling ved MPS VII

ved W. S. Sly fra Saint Louis University School of Medicine i St. Louis, USA

MPS VII er en svært sjelden sykdom. Man kan fremstille det manglende enzymet (β-glukuronidase) gjennom å manipulere celler til å overprodusere dette slik som for de andre enzymbehandlingene som nå finnes tilgjenglig. Som følge av det svært lave antallet pasienter er man usikker på om man vil klare å gjennomføre en klinisk utprøving som er nødvendig for å kunne tilby kommersiell ERT-behandling for denne sykdommen. Pr i dag er benmargstransplantasjon den eneste tilgjenglige behandlingen ved denne sykdommen. Erfaringene fra denne behandlingen hos mennesker er todelt. Noen har hatt positiv effekt mens andre har fått en dødelig utgang som følge av komplikasjonene forbundet med inngrepet.

I en musemodell for denne sykdommen har man funnet at det manglende enzymet kan passere blod-hjerne-barrièren via mannose-6-fosfat-reseptormediert over-føring hos nyfødte mus. Dette systemet nedreguleres raskt etter nyfødtperioden. Dette kan forklare hvorfor det er vanskelig å få redusert avleiringer i hjernen hos voksne individer. Hvis man kunne finne en måte å reaktivere dette systemet på i voksen alder, vil det bety at man har funnet en måte å passere blod-hjerne-barrièren. Disse studiene i dyremodeller for MPS VII kan vise seg å få betydning for å øke effekten av ERT-behandling ved alle lysosomale avleiringssykdommer.

Human stamcelletransplantasjon og alternative behandlingsstrategier

Resultat av human stamcelletransplantasjon (HSCT) ved Hurlers sykdom: Europeisk erfaring 1994-2004

ved J. J. Boelens fra Immunology/BMT ved UCM i Utrecht, Nederland

Boelens og hans gruppe har retrospektivt analysert resultatene fra totalt 146 pasienter som har fått BMT i Europa mellom 1994-2004. En donor fra familien var benyttet i 52 tilfeller, en ubeslektet donor hos 94 pasienter. De fleste fikk overført benmarg (103). 23 fikk navlestrengsblod og 20 fikk perifert blod med forskjellig forbehandling. 28 fikk blod man hadde renset delvis for de immunkompetente celler (T-celler) for å redusere risikoen for uforlikelighetsreaksjoner. En vellykket transplantasjon (*graft*) ble definert som en pasient, der mer enn 10 % av blodcellene hadde sin opprinnelse fra donor og alfa-L-iduronidase nivå var steget til mer enn den nedre grense normalt for *heterozygoter* (friske bærere av sykdommen).

Oppfølging viste hos de overlevende en vellykket overføring (*engrafted*) hos 83/146 (57 %) etter første HSCT og 111/146 (76 %) etter andre eller tredje HSCT. Oppfølgingstiden var fra 5-120 måneder. Ingen av de valgte stamcellekilder (benmarg, navlestrengsblod, perifert blod) viste seg overlegen de andre. Det var lite komplikasjoner forbundet med behandlingene. De som var behandlet i perioden1994-99 ble her sammenlignet med de fra 2001-2004. De fant ingen signifikante forskjeller over tid.

De fant ingen fordel av forbehandling av det overførte blodet. ERT gitt før HSCT ser ikke ut til å påvirke transplantasjonen i negativ retning, men det er usikkert om alle bør tilbys dette.

Stamcellers behandlingspotensial

ved P. Gupta fra Children's hospital ved University of Mainz i Mainz, Tyskland

De finnes i forskjellig konsentrasjon av stamceller i mange vev, ikke bare i benmarg og blod, og hos mennesker i alle aldrer. Ikke alle stamceller kan utvikle seg til vev fra alle organer. Spesielt hjerneceller har man ikke trodd det var mulig å nydanne etter barndommen. Nå har det lykkes å utvikle en *Multipotent Adult Progenitor Cell (MAPC)* fra voksen benmarg og andre vev. Den kan i laboratorieforsøk stimuleres til å utvikle seg til både bindevev, skjelett og nerveceller. Den kan "høstes" fra voksne, ja med fordel også fra personen med MPS uten at du kommer i konflikt med de etiske spørsmål og bioteknologiloven.

De terapeutiske mulighetene med dette knytter seg til:

a) Mulighet for anskaffelse av og videreutvikling av stamceller fra modelldyr eller pasienten selv

b) stimulerer noen av disse celler til å uttrykke eller til og med overuttrykke det manglende gen

c) disse cellers evne til å overleve, dele seg og tåle overføring fra en donor til en mottager enten som blodoverføring eller direkte i for eksempel hjernen (hittil selvsagt bare utført på forsøksdyr)

d) ikke bare har de evnen til å utvikle seg til den celletype og det vev der de trenges, men de kan også utøve en slags stimulerende eller beskyttende (trofisk) effekt på mottagerens egne celler, som dermed bringes til å fungere mer normalt.

Alt dette er vist i dyreforsøk (mest mus med MPS), som kan ta imot, integrerer og utnytte slike nervecelle-MAPCs (NSC) fra både mus og mennesker. I forsøk med å implantere slike celler direkte i hjernen på MPS i mus der man hadde slått ut immunsystemet først, så det også ut til at man kunne få en bedring av nevrologiske symptomer og tegn.

Referater fra den familierettede delen av programmet

Anestesi

”Best practice” og erfaring med anestesi

ved R. Walker fra Royal Manchester Children’s Hospital i Manchester, Storbritannia

Anestesi vil være aktuelt for de fleste barn med MPS-sykdommer på grunn av behov for kirurgi og andre medisinske undersøkelser. Det er flere risikofaktorer som må tas i betraktning som betydelig forsnevring av luftveien på grunn av avleiringer, pasientens alder og fenotype og tilstedeværelse av obstruktiv søvnapné (respirasjonsforstyrrelse som skyldes trange forhold i de øvre luftveiene under søvn). Pustestopp under søvn sier noe om alvorligheten av forsnevringene.

Undersøkelse med lungefunskjonstester og EKG av hjerte (fortykkelse hjertemuskelen, klaffe- feil og forsnevringer er vanlig) bør gjøres preoperativt. Generell undersøkelse av nakkefunksjon og kjeve bør gjøres fordi både halsvirvlene og kjeveleddet kan være affisert. Instabile nakke med avleringer og underutvikling av dens (lite benutspring på nest øverste nakkevirvel) bør håndteres med presisjon og forsiktighet.

Spiseproblemer

Kartlegging av spise- og ernæringsvansker hos barn med Sanfilippos sykdom (MPS III)

ved M. Ryen og flere fra Great Ormond Street Hospital i Storbritannia

Spise- og svelgeproblemer vanlig hos personer med MPS III. 14 pasienter (3.10 år – 15.3 år) ble undersøkt blant annet med videofluoroscopi. Foredrene rapporterte også om hosting og svelgvansker under måltidene. Undersøkelsen viste redusert kraft og bevegelse under tyggeprosessen samt feilsvelging. Tap av evne til å spise selv, motstand mot å spise, lange måltider og feilsvelging ble observert hos de aller fleste barna. Lungebetennelser, vekttap, oppkast og epileptiske anfall ble også beskrevet. Det ble derfor utarbeidet et skåringssystem for å kartlegge behovet for gastrostomi og 9 av disse 14 barn ble anbefalt innleggelse av PEG.

Respirasjonsproblemer

“Sønnen min bruker CPAP (continius positive airway pressure)”

ved B. Wildi, visepresident i Gesellschaft für MPS i Tyskland

En 8 år gammel gutt med MPS VI (Maroteaux-Lamy syndrom) hadde gjennomgått operasjon med dekompresjon av columna (ryggraden). Det ble i forbindelse med inngrepet gjort en søvnregistrering gjennom natten som viste at oksygenmetning-en falt til under 80 %. Dette medførte kraftig snorkning, oppvåkning og hodepine, uro og trøtthet dagen etter. Det ble prøvd ut CPAP-behandling (ventilasjonsstøtte med kontinuerlig overtrykk som holder luftveiene åpne under søvn) og søvnmønstret til gutten ble betraktelig forbedret. Oksygenmetningen sluttet å falle under kritisk nivå. Det tok lang tid både for gutten og familien å venne seg til masken. Det var også tekniske tilpasningsvansker med bruk av utstyret. Etter hvert lærte familien seg å bruke utstyret og den generelle bedringen i guttens funksjon gjorde det lettere for alle å akseptere bruk av CPAP.

Behandling av øre-/nese-/halsproblemer

ved A. Keilmann fra Klinik für HNO und Kommunikationsstörungen i Mainz, Tyskland

Øre-/nese-/halsproblemer er svært vanlig hos pasienter med MPS. Tiltetting av øvre luftveier er vanlig på grunn av fortykning av tungen og mye slim. Det er ofte behov for kirurgisk fjerning av både polypper bak i nesehulen og mandlene bak i halsen. Flere har også nytte av å bruke CPAP gjennom natten.

Hørselstap er også vanlig og forårsakes av kroniske betennelser i det ytre og indre øre, deformiteter av hørselsorganene og fortykning av hinnen som dekker innsiden av øret. Det er ofte behov for å operere inn dren som er utformet for lang varighet. Det kan også være behov for tilpasning av høreapparat.

Ortopedi og skjelettproblemer

Nakke, rygg, hofter og knær: Erfaringer og resultater

ved C. Gigante, A. Borgo, M. Scaprpa fra Service of pediatric Orthopaedics ved Padova Hospital, Italia

BMT har ført til bedre og lenger levetid for pasienter med MPS, men behandlingen har liten effekt på bensubstans. ERT er ennå ikke tilgjengelig for alle typer MPS og har også liten innvirkning på forandringene i benvevet.

Skjellettforandringer i nakke, ryggrad, hofter og knær er mest uttalt. Innstabilitet i øvre nakkeledd og økt krumning av brystryggen (thoracolumbar kyfose) er de mest vanlige endringene i ryggraden. Instabiliteten i øvre nakkeledd skyldes underutvikling av benutspring og det kan ofte være påkrevd å gjøre en avstivning av de to øverste halsvirvlene sammen med en dekompresjon. Hos de pasientene som har alvorlig trykk på ryggmargen kan det være nødvendig å gjøre avstivninger mellom ryggvirvler ved bruk av stabiliserende instrumenter.

Hofteproblemer hos disse pasientene karakteriseres av grunne hofteskåler, coxa valga (øket vinkel mellom lårbenet og lårhalsen), nedbrytning av ben og forstyrrelse i bendannelse på grunn av unormal opphopning av GAG intracellulært. Det kan være behov for å gjøre lårben- og bekken-osteotomier (overskjæring av ben med oppretting). Degenerative forandringer kan medføre behov for total hofteutskiftning når pasientene blir eldre. Genu valgum (kalvbenthet) over 10 grader medfører degenerative forandringer og kirurgi anbefales tidlig, helst før pasienten er utvokst.

Korsettbehandling og leddkirurgi

ved B. Link og M Beck fra Children's Hospital University of Mainz I Tyskland

MPS-pasienter har en enzymdefekt som fører til opphopning av glykosamino-glykan (GAG) i indre organer, ben, muskler, sener og kapsler. BMT og ERT har foreløpig ikke hatt stor innvirkning på bensubstans. Store forstyrrelser i bevegelsesapparatet med innskrenkning av bevegelighet i ledd, akseavvik og benmisdannelser med deformiteter av ryggraden og ekstremitetene er derfor vanlig. Økt krumning av brystryggen og nedsatt krumning i korsryggen er vanlig også sammen med skjevhet av ryggraden (skoliose). Kompresjon av ryggmargen gjør det nødvendig med kirurgiske inngrep og avstivninger.

Diagnosen bør stilles tidlig slik at ortopediske tiltak også kan settes inn så raskt som mulig. Bruk av korsett og ortoser kan også være aktuelt for å bedre funksjon og redusere smerte. Ved vurdering av behovet for kirurgiske inngrep bør livskvalitet, forventet levelader, risiko ved anestesi og generell funksjon vurderes sammen. Alle MPS-pasienter bør ha livslang oppfølging fra fysioterapeut for å vedlikeholde funksjon, følge med på endringer i bevegelsesutslag, skjellett, muskelstyrke og generell funksjon. Dette kan være til god hjelp med tanke på riktig tidspunkt for å intervenere kirurgisk.

Bør barnet mitt få fysioterapi for å redusere leddstivhet?

ved L.Tedesco fra U. O. Medicina fisica e Riabilitazione, Ospedale San gerado i Monza, Italia

Fysioterapioppfølging er viktig med tanke på at de fleste MPS-pasientene har feilstillinger og nedsatt bevegelsesutsalg i ledd. Aktive bevegelsesutsalg er ofte mer begrenset enn passive utslag. Det ble anbefalt å måle leddutslag jevnlig. Fysioterapiprogram bør tilpasses individuelt og følgende innfallsvinkler ble foreslått:

- aktive og passive øvelser
- styrketrening
- utholdenhetstrening
- tøyninger
- avspenning
- bassengtrening
- rideterapi

Livskvalitet hos personer med Morquios sykdom

ved G. Caspani

Å vokse opp med Morquios sykdom har innvirkning på de fleste livsområder. De mest karakteristiske trekkene ved denne sykdommen er normal intelligens, kortvoksthet og alvorlig skjelettforandringer. Ansiktet kan preges av fremskutt hake, bred munn, flat neserot og kort nakke. Uttalte feilstillinger i håndledd og knær og skjev rygg er vanlig. Dette kan føre til både sosiale og praktiske vansker i forhold til deltagelse i samfunnet.

Det mest alvorlige helseproblemet er underutvikling av benutspring i øvre nakkeledd, som medfører at ryggmargen kan skades. Dette kan være livstruende og operasjon er ofte nødvendig. Immoblisering av nakken i korrekt posisjon med en halo eller gipsform i flere måneder etter operasjonen kan være krevende for omgivelsene, men pasienten selv tilpasser seg ofte fint. Kirurgene og anestesilegene som skal gjennomføre slike inngrep må være spesielt erfarne og kjenne tilstanden godt.

Personer med Morquio har stiv brystkasse, små ører, nese og hals. Tennene har svak emalje. Fordunkling av hornhinnen kan medføre dårlig syn og lysskyhet. Leddene er også hypermobile. Dette kan blant annet medføre at håndgrepet blir svakt og bevegelse av armen redusert.

Livskvalitet dreier seg om alle aspekter ved livet. Skolegang, utdannelse, det å stifte familie og arbeid er alle sentrale elementer. Livskvalitet er avhengig av mange situajonsbestemte faktorer. Evnen til å takle de omstendigheter som foreligger er viktig. Det er ikke nødvendig slik at alle de fysiske plagene og begrensningene ved å ha Morquios sykdom er bestemmende for livskvaliteten.

Internasjonalt Morquio A-register

ved M. Smith, S.Tomatsu og T.Oril fra "International Morquio Organization" i USA, Department of Pediatrics ved Saint Louis University i USA og Department of pediatrics ved Gifu University i Japan

For å få økt, systematisk kunnskap om "natural history" ved Morquios sykdom har de internasjonale organisasjonene (IMO) samlet data vedrørende pasientenes alder, kjønn, lengdevekst, rase, kliniske symptomer, kognitive funksjoner og liknende (se www.morquio.com for mer informasjon). Et slikt omfattende register kan være viktig for fremtidig behandlingsmuligheter med tanke på BMT, ERT, genterapi og som en hjelp til riktig "timing" av operative inngrep.

Øyeproblemer og nevrologiske aspekter

Utfordringer med øynene

ved S.Pitz fra Deptartment.of Ophtalmology ved Johannes Gutenberg-University i Mainz, Tyskland

Alle MPS-pasienter kan få endringer i hornhinnen, økt trykk, påvirkning av synsnerven og mulig degenerasjon av netthinnen. Disse komplikasjonene er forskjellige hos de ulike sykdommene. Pasienten må følges av øyelege. Det kan være nødvendig med synshjelpemidler. Det er forløpig ikke funnet sikre bevis på at BMT og ERT har noen betydelig innvirkning på synsfunksjon.

Tegn og symptomer på nevrologiske problemer

ved E. P. Sganzerla fra Department of Neurosurgery ved University of Milano-Bicocca, Ospedale Gerado Monza i Italy

En av de mest alvorlige komplikasjoner ved MPS-sykdommene er utvikling av nevrologiske symptomer sekundert til ryggmargsskade i nakken. Dette er mest vanlig ved Morquios sykdom, men sees også ved Hurlers og Maroteaux-Lamys syndrom. Symptomene kan være vanskelig å oppdage og kan plutselig fremtre etter minimale traumer. Dette kan medføre akutte lammelser i hele kroppen, respirasjonssvikt og død. Nakkesmerter, unormal stilling av hode og nakke og hyppige fall kan være tegn på instabilitet mellom hodeskallen og øvre ryggvirvel og/eller fortykning av vev som fører til forsnevring av ryggmargskanalen.

MR-bilder av nakken bør gjøres årlig og forebyggende kirurgi er ofte nødvendig for å forhindre dramatiske forverringer av ryggmargsskaden. Misdannelser i ryggsøylen kan medføre kompresjon av ryggmargen i stående og/eller sittende stilling. Dette kan medføre forstyrrelse i gangmønstre. Disse alvorlige komplikasjonene bør ikke undervurderes og kirurgi bør planlegges ut fra individuelle hensyn.

Fenotypisk adferd ved MPS-sykdommer og beslektede tilstander: Implikasjon for utredning og tiltak

ved P. J. Santos m.fl. fra The Royal Manchester Children's hospital i Storbritannia

MPS blir ofte assosiert med mental retardasjon, epilepsi og vanskelig atferd. Atferdsvanskene har ikke fått den samme oppmerksomheten som de fysisk og medisinske komplikasjonene ved sykdommene. Undersøkelsen av 70 barn med MPS viste at de med MPS II og MPS III hadde mest adferdsvansker med hyperaktivitet, impulsivitet, uoppmerksomhet (ADHD-symptomer) og labilitet med humørsvingninger. Flere med diagnosene MPS II og III hadde også sosiale og kommunikative vansker (autisme spekteret). Søvnvanskene var også store. Det er behov for å gjøre flere liknende studier inne dette området. Tidlig intervensjon med blant annet medisinering ble anbefalt.

Psykososiale aspekter

MPS I: Sykdommen sett fra pasientens ståsted

ved J. L. Diaz, S. Diaz Medical Advisor ADAC, President og ADAC

En spørreundersøkelse ble benyttet for å kartlegge antall, diagnosetidspunkt og behandling av MPS-pasienter i Spania. Undersøkelsen ble utført av pasientorganisasjonen. Det ble konkludert med at de fleste pasienten med MPS i Spania har Hulers syndrom, men dette kan bety at det foreligger en betydelig underregistrering og underdiagnostisering. Tidlige symptomer som førte til diagnostisering var beskrevet å være brokk, økt krumning av ryggen (kyfose), skjev rygg (skoliose), leddstivhet og lysskyhet.

Å leve med MPS

ved B. Baldi

Faren til Mauro, 36 år gammel med MPS IIIA, viste frem en 20 minutter lang video om sønnens liv. Mauro har et godt liv på tross av at han er avhengig av rullestol, har gastrostomi, tarchostomi og urinkateter. Han reiser på lange turer i naturskjønne omgivelser i Italia.

Videoen er delt inn i seks ulike deler:

- Den første delen er rettet mot alle personene som har bidratt til å gi Mauros så god livskvalitet som mulig gjennom alle disse årene.
- Den andre delen oppsummerer fødsel, diagnostiseringen og utviklingen av sykdommen.
- Den tredje delen viser ulike typer utstyr og hjelpemidler som faren til Mauro har laget og tilpasset for bruk både inne og ute i naturen.
- Videoens fjerde del gir et innblikk i hvordan foreldrene daglig har skrevet ned og fulgt med på ulike medisinske data om respirasjon, gastrostomi, urinkateter, etc. Foreldrene har blitt spesialistene.
- På slutten av videoen reflekterer faren filosofisk rundt genetikk og foreldres kjærlighet til sine barn.
- Vi får også se glimt med god minner fra Mauro sin barndom mens Beethovens ”Til Elise” spilles i bakgrunnen.

Videoen er laget for å gi inspirasjon til foreldre og fagpersoner for å se muligheter slik at funksjonshemmede barn også kan vokse opp med naturopplevelser og ha god livskvalitet.

Min bror og søster har Sanfilippos sykdom

ved H. Donegani, storesøster til to yngre barn med MPS III

Donegani fortalte en gripende historie om sine opplevelser rundt å vokse opp med to funksjonshemmede søsken. Familien besto av foreldre og fire barn hvorav to har Sanfilippos sykdom. Foreldrene var alltid ærlige og åpne og fortalte ting slik de var. Barndommen ble preget av nærhet, varme og kjærlighet, men også av kaos med uro under måltider, leker som ble ødelagt og noen ganger flaue situasjoner. Det tristeste var likevel å gradvis oppleve søsknenes tap av funksjoner og ferdigheter. Det var også skremmende å oppleve epileptiske anfall.

Annerledesheten og det økte hjelpebehovet har skapt sterke bånd både innad i familien og blant slekt og venner. Livsmot og livsglede er sentrale dimensjoner for familien. Storesøsteren fortalte at hun fortsatt kan kommunisere fint med sine søsken selv om de ikke har språk. De kan sitte sammen og utveksle opplevelser og erfaringer gjennom de ulike sansene sine.

Donegani avsluttet forelesningen sin med å fortelle at hennes oppvekst inspirerte henne til å studere fysioterapi og at hun i dag jobber som barnefysioterapeut.

Å stå ovenfor og oppleve at våre barn dør

ved E. Volke, leder for den tyske hospicebevegelsen for barn

Foreleseren begynte sitt foredrag med å trekke frem bildet av Mona Lisa som den sørgende mor. Hun understreket hvor viktig det er å akseptere sannheten og bygge sitt eget liv. Tenk ”Hva kan jeg gjøre” i stedet for ”Hva kan jeg ikke gjøre”. Akseptering av sannheten vil gjøre deg fri. La andre mennesker få vite hvordan de kan hjelpe deg, men ikke la andre bestemme hva som er best for deg. Vi må forberede oss på hva som skal skje. Akseptering, solidaritet, respekt, verdighet og bevisst livsførsel kan bidra til et rikere liv både nå og fremover.

Sorgen starter allerede når barnet får diagnosen. Det aller verste er å oppleve sitt eget barns smerte. Riktig smertebehandling er påkrevd og det er da lettere å pleie barnet hjemme. Det kan være god trøst i å bruke ulike symboler ved livets ende. MPS-logoen viser for eksempel hender som møtes og holder i hverandre.

10th Internasjonal Symposium on Mucopolysaccharide and related Diseases
vil bli arrangert av den Canadiske MPS-foreningen og avholdes i Vancover, Canada i 2008.