

Snabb utveckling av behandlingar för komplexa sjukdomar

Lysosomal sjukdomar orsakas av ärftliga defekter i arvsanlagen (generna), vilket medför brist på ett visst enzym. Effekterna är stora och symtombilderna ofta komplexa. Men behandling finns för flera av sjukdomarna.

TEXT: PER AXEL NORDFELDT

I cellerna finns organeller (cellens svarighet till organ) med olika funktioner. En av dessa är lysosomen, cellens återvinningsstation. Med hjälp av omkring 45 olika enzymer bryter lysosomen ner makromolekyler (proteiner med mera) till individuella byggsstenar (aminosyror, monosackarider, fetttsyror etc). Dessa används sedan för återuppbyggnad och nybildning av celler.

Om något av de enzymer som behövs för nedbrytningen saknas så uppstår en lysosomal sjukdom. Sådana är kända sedan början av 1900-talet, då läkare först beskrev olika fall (som regel är en sjukdom uppkallad efter den läkare som beskrivit den). Då kände man inte till hur cellen var uppbyggd – själva lysosomen beskrevs först 1955. Idag känner vi till ett 40-tal lysosomal sjukdomar, var och en orsakad av att ett specifikt enzym fattas.

Den substans som inte bryts ner lagras upp i cellerna, och därför kallas lysosomal sjukdomar också upplagringsjukdomar. Cellerna blir efter hand så fulla av den upplagrade substansen att de inte längre kan fungera utan dör.

– Alla lysosomal sjukdomar karakteriseras av att barnen från början verkar friska när de föds, berättar Gunilla Malm, docent och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge, samt en av landets främsta experter på den här sjukdomsgruppen.

– Efter en tid visar sig olika sjukdomstecken, fortsätter hon. Det beror på att det tar sin tid innan substansen har lagrats in i så stor mängd att cellen slås ut. Alla sjukdomarna har olika förlopp och olika symtombilder.

STORA INDIVIDUELLA SKILLNADER

De individuella skillnaderna mellan patienter är också stor. Orsaken till att ett enzym fattas är mutationer (förändringar) i de gener som styr bildandet av enzymet. Mutationer kan uppstå spontant, och på så sätt kan sjukdomsanlag uppkomma. Sådana förekommer hos alla människor. Om två individer med anlag för en specifik sjukdom får barn, kan sjukdomen utvecklas hos barnet.

– Lysosomal sjukdom är autosomt recessivt, vilket innebär att båda föräldrarna måste ha anlaget för sjukdomen, säger Gunilla Malm. Föräldrarna är friska, men barnet blir sjukt.

Det finns stora variationer i sjukdomarnas förlopp och även i hur de sjuka drabbas. Vissa sjukdomar drabbar nervsystemet, med neurologiska symptom som följd, vid andra uppstår förstoring av mjälte och lever, ytterligare andra ger skelettförändringar och ledförändringar. I vissa fall finns en mental retardation, andra visar ingen intellektuell påverkan alls. Gunilla Malm är lite förvånad över den senare tidens debatt om sällsynta diagnoser:

– Ibland har det beskrivits som att lysosomal sjukdomar är okända sjukdomar, säger hon.

– Det kan bara bero på att det är vuxendoktorer som uttalar sig. Dessa sjukdomar drabbar nästan enbart barn som aldrig hinner bli vuxna. Sjukdomarna är inte okända för barnläkare.

De vanligaste lysosomal sjukdomarna i Sverige är Gaucher, Krabbe, metakromatisk leukodystrofi, Fabry och mukopolysackaridoser (MPS). Pompe hör till de mindre vanliga sjukdomarna.

– Vilka lysosomal sjukdomar som är vanligast varierar mellan olika länder, säger Jan-Eric Månsson, docent i neurokemi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal.

– I Sverige är Gauchers sjukdom den vanligaste medan Pompe är mera sällan förekommande, men i Holland/Belgien är däremot Pompes sjukdom den vanligaste lysosomal sjukdomen. I Finland finns de så kallade finska sjukdomarna, exempelvis Sallas sjukdom, som har uppstått inom en starkt begränsad befolkning.

– Pompe är intressant historiskt sett, fortsätter han. Vid grundforskning på lysosomer lyckades man 1963 av en tillfällighet att lokalisera enzymbristen vid Pompe. Därmed grundlades begreppet lysosomal inlagringsjukdomar.

– På den tiden fastställdes diagnosen vid obduktioner, då man analyserade vilka ämnen som lagrats in i t. ex. organ. Från slutet av 1960-talet blev det möjligt att i stället göra analyserna utifrån ett blodprov.



Lars Magnusson är en av ett 30-tal personer med Gauchers sjukdom i Sverige. Han är ordförande i patientföreningen.

– Man måste alltid vara påläst om sin sjukdom, säger han. Annars kan det bli fel i vården.

Han arbetar som violnlärare på deltid i musikskolan.

– Många tror att det är omöjligt att spela fiol med mina skador, men jag tränar upp rörligheten när jag spelar.

Till skillnad från de andra vanligaste lysosomal sjukdomarna är Fabrys sjukdom X-kromosombundad. Det innebär att män drabbas av sjukdomen, men även många kvinnliga anlagsbärare får symtom.

– Lysosomal sjukdom är väldigt ovanliga var och en för sig, säger Gunilla Malm. Men samlar vi ihop hela gruppen rör det sig om ett fall per 5000 nyfödda varje år. Det är ungefär lika vanligt som ryggmärksbräck eller halvsides CP-skada.

BEHANDLING TILLFÖR ENZYM

Länge var sjukdomarna obotliga, och kunde på sin höjd mildras med symptomlindrande mediciner. Sedan ett par decennier finns behandlingar, varierande för olika sjukdomar.

Alla behandlingar av lysosomal sjukdomar går ut på att tillföra det enzym som saknas. Detta kan göras genom hämatogen stamcellstransplantation (HSCT), exempelvis benmärgstransplantation, där transplanterade benmärgsceller kan producera det saknade enzymet. Även navelsträngsblod kan användas för transplantation av stamceller. Det finns också genterapi och enzymersättningsterapi (ERT, enzymersättning). På senare år har behandlingar med intravenös enzymbehandling tagits fram, främst för vissa MPS-sjukdomar. Arbetet med att ta fram behandling för övriga MPS-sjukdomar pågår.

En annan metod är att genom substrathämning hindra upptaget i cellerna på biologisk väg.

Behandling med enzymerapi vid exempelvis MPS-sjukdomarna har medfört märkbara förbättringar för patienterna och mäts bland annat med spirometri (andning), 6-minutes-walk test (hur långt och snabbt patienten kan röra sig), leverstorlek, minskad utsöndring av upplagringssubstansen i urinen med mera.

– Metoderna har kritiserats för att vara trubbiga som mått, men de visar på ett bra sätt hur patienten kan klara sig i vardagslivet, menar Gunilla Malm.

Vid transplantationer börjar de nya benmärgscellerna producera enzym på egen hand, vid intravenös behandling måste enzymet tillföras under resten av livet.

– Arbetet pågår med att ta fram behandling för flera sjukdomar, säger Gunilla Malm. Utvecklingen på området går oerhört snabbt just nu. ■

Gauchers sjukdom (Morbus Gaucher)

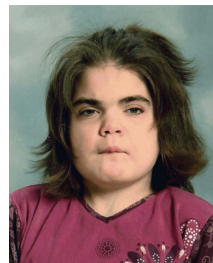
Sjukdomen orsakas av brist på enzymet glukosylceramididas, vilket leder till inlagring av ämnet glukosylceramid. Sjukdomen kan finnas vid födseln, men också debutera först i vuxen ålder. Det finns tre typer. Bland symptomen finns kraftigt förstörd mjälte och lever. Inlagring i skelettet leder till missbildningar. Sjukdomen förekommer främst i Norrbotten och Västerbotten.

Gauchers sjukdom är autosomt recessivt. Enzymbehandling finns sedan 1994, den första i sitt slag.

Det föds 1 barn per 100 000 varje år i Sverige (tidigare var det 1 av 10 000 i Norrbotten, men siffran har sjunkit på senare år).



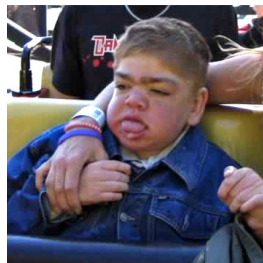
MPS IV Morquio



Malin/MPS III Sanfilippo



Elliot/MPS I Hurler



Rasmus/MPS II Hunter



Madeleine/MPS I Hurler



Rasmus/MPS II Hunter



Kalle/MPS II Hunter

Tidig diagnostik viktig

En egen grupp inom de lysosomal sjukdomarna är MPS-sjukdomarna. Förkortningen står för mukopolysackaridoser, det ämne som lagras in i kroppen hos patienterna. Det finns sex olika MPS-sjukdomar. Fem av dem förekommer i Sverige: Hurler, Hunter, Sanfilippo, Morquio och Maroteaux-Lamy.

TEXT: PER AXEL NORDFELDT

Orsaken till MPS-sjukdomar är liksom för andra lysosomal sjukdomar en genetisk defekt som oftast är ärftlig. Det gör att den drabbade inte själv kan producera det enzym som krävs för att bryta ner mukopolysackariderna, eller som de också kallas med ett annat namn, glycosaminoglukaner (GAG), som mäts i exempelvis urinen. Ämnet lagras in i cellerna. Patienten blir gradvis sämre ju mer GAG som lagras in. Symtomen varierar för de olika sjukdomarna (se faktaruta).

Veronica Hübinette är barnsjuksköterska och ordförande i MPS-föreningen. I stort sett alla kända MPS-fall i Sverige är med i föreningen.

– Tidig diagnostik är mycket viktig, säger Veronica Hübinette. Om ett barn med Hurler får en benmärgstransplantation

före 18 månaders ålder bevaras den normala mentala förmågan. En duktigt barnläkare, hörselläkare eller en skicklig ortoped kan ställa rätt diagnos tidigt. En svår form av Hurler eller Hunter skall kunna kännas igen i tidig ålder på grund av de speciella ansiktsdragen, den stora magen och huvudet, medan en mildare form kan vara svårare att upptäcka. Det är viktigt att läkare känner till sjukdomarna så att de kan ställa rätt diagnos.

MILD OCH SVÅR FORM

Mild (attenuerad) form av Hunter har ingen mental påverkan, vilket den svåra har. Graden av övrig fysisk påverkan ingår ej i klassifikationen av svår eller mild form.

– Hunter har inte lika kraftig påverkan på skelettet som Hurler, fortsätter hon. Vad gäller Sanfilippo så ger den sjukdomsformen framför allt symptom från centrala nervsystemet. Barnen är ofta överaktiva,

och sjukdomen kan i början förväxlas med ADHD. Skillnaden är att Sanfilippobarnen med tiden tappar alla sina mentala förmågor, liksom även de motoriska.

– Morquio har ingen mental påverkan alls, mest skelett och ledproblem, inlagringar i hjärta, lungor samt påverkan på syn och hörsel.

ETT FÅTAL FALL I SVERIGE

MPS-sjukdomarna är mycket sällsynta och totalt finns det bara 35-40 kända fall i Sverige. Ett av dem blev känt över hela landet i höstas. Det gäller Kalle, som har Hunters sjukdom. Han uppmärksammades när sjukhuset där han behandlades inte ville betala den medicin han behövde. Effekterna av behandlingen var goda, men kostnaden ansågs för hög. Opinions blev stark och nu får Kalle sin enzymbehandling.

– Vem ska avgöra om barnet eller ungdomen ska få behandling eller inte? säger docent Gunilla Malm. Är det medicinska eller ekonomiska indikationer som gäller? – Det borde vara någon form av nationell finansiering för MPS-sjukdomar, på samma sätt som för Gaucher, anser hon.

– Det finns fungerande modeller för detta i flera europeiska länder, betonar Veronica Hübinette. När det gäller dessa ofta dyra sår läkemedel så har man ställt dem i relation till annan sjukvård som skulle kunna fås för pengarna. Sådana jämförelser gör man inte för andra behandlingar.

Veronicas son Rasmus har den milda formen av Hunter (samma som Kalle). Rasmus får också enzymbehandling, och eftersom Veronica är sjuksköterska kan behandlingen skötas i hemmet.

– Det är ett intravenöst dropp som ges varje vecka. Det tar ungefär fyra timmar varje gång, förklarar hon.

KLARA FÖRBÄTTRINGAR AV BEHANDLINGEN

Sedan Rasmus började med behandlingen har det inte skett några försämringar alls i hans tillstånd, däremot klara förbätt-

ringar. Hans hjärta har blivit mindre och är nu nästan normalstort. Hjärtklaffarna har inte försämrats, vilket gör att han slipper byta dem. Upplagringen i de inre organen upphörde efter ungefär sex veckors behandling, mjälte och lever har nu också normal storlek. Även ansiktsdragen har normaliserats. Enzymbehandlingen gör att kroppen i stort sett fungerar normalt. Felställningar på leder och skelett återbildas inte av enzymet, men de har heller inte förvärrats.

– Behandlingen betyder mycket för de enskilda patienternas livskvalitet. Smärtoer försvinner, det blir lättare att andas och svälja. Samtidigt kan samhällsle kostnader för vård och assistans bli betydligt mindre, betonar Veronica Hübinette.

Det senaste året har varit intensivt för Veronica Hübinette. Ständiga diskussioner om MPS-barnens rätt till behandling med kliniker, kommun, landsting, ansvarige ministern Göran Hägglund, läkemedelsbolag och många fler.

– Vilken tur att vi bildade den här föreningen, säger hon med ett skrat. – Det är mycket enklare att driva frågor som en offentlig person i stället för som en orolig mamma.

Niklas Darin är vårdenhetsöverläkare vid Östra sjukhuset i Göteborg och ansvarig för ett metabolt team. Här arbetar man med neurometabola, neuromuskulära och genetiska sjukdomar, bland annat lysosomal sjukdomar och MPS-sjukdomar.

– Det metabola teamet kombinerar diagnostik av många sällsynta diagnoser med uppföljning och behandling, säger han. Vi bedriver också forskning kring detta.

Uppföljningen kan bestå av vårdkontroller, läkarundersökningar, olika laboratorie- eller röntgenundersökningar.

– MPS-sjukdomar är ofta multiorgan-sjukdomar med en komplex sjukdomsbild som också förändras över tiden, fortsätter Niklas Darin. Vi vill även fungera som ett informationscentrum för patienterna. ■

De olika MPS-sjukdomarna

MPS I Hurlers sjukdom

MPS I finns i tre versioner: Hurler, Hurler-Scheie och Scheie. Hurler-barnen har karakteristiska anletsdrag, stor tunga, tränga luftvägar (ljudlig andning), hjärtproblem och kortväxthet, ledstelheter och skelettmmissbildningar; klohänder, förstörd mjälte och lever; ofta hörsel- och synnedsättningar; mental retardation och kort livslängd (upp till 10 år). Benmärgstransplantation före 18 månaders ålder kan bland annat stoppa mental påverkan.

Hurler-Scheie och Scheie är mindre allvarliga former. I Scheie-versionen förekommer ingen mental påverkan och patienterna når vuxen ålder.

Enzymbehandling finns för MPS I.

Det finns 8 kända barn med MPS I i Sverige

MPS II Hunters sjukdom

Sjukdomen finns i en mild och en svår variant. Patienterna har ett karakteristiskt utseende, förstörd mjälte och lever; hjärt- och lungproblem, sammandragningar (kontrakturer) på alla leder; klohänder; ofta hörselproblem. Patienterna har olika livslängd. Sjukdomen drabbar enbart pojkar.

Enzymbehandling finns för Hunters sjukdom. 6 kända fall i Sverige.

MPS III Sanfilippo

Det finns fyra typer av Sanfilippo: A, B, C och D. Barnen blir normallånga och har inte lika karakteristiskt utseende som vid MPS I och II. Sanfilippo-barnen har ofta tjockt grovt hår och buskiga ögonbryn. De flesta blir överaktiva i förskoleåldern, något som ökar när de blir äldre. De får då också sömnproblem och beteendestörningar. Efter hand blir de passiva och kan förlora tal förmågan liksom förmågan att gå och svälja. Arbetet med att ta fram enzymbehandling pågår. 12 kända barn i Sverige.

MPS IV Morquio

Finns i typ A (svårast) och B. Normal begåvning och normala anletsdrag, men svåra felställningar i skelettet (rygggradsdeformation och fågelbröst). Överrörliga leder; slappa ledband, stor lever. Kortväxta med kortare överkropp och längre ben. Påverkan på syn och hörsel, hjärtpåverkan. Livslängd något förkortad.

Enzymterapi under utveckling.

8 kända barn/ungdomar i Sverige.

MPSV

Scheie, klassas idag som MPS I. Inga kända personer i Sverige

MPSVI Maroteaux-Lamy

Mycket sällsynt. Ingen mental påverkan. Utseendet påminner om Hurlers sjukdom. Förstörd mjälte och lever; allvarliga hjärtproblem och förträngning på luftvären. Kortväxta. Kontrakturer på knä-, höft- och armåbåglleder. Hörselproblem vanliga. När vuxen ålder.

Kan behandlas med benmärgstransplantation. Även enzymbehandling finns. 2 kända barn i Sverige.

MPSVII Sly

Extremt ovanlig. Symtombild liknande mild Hurler. Inget fall i Sverige.

KALLA MPS-FÖRENINGENS HEMSIDA

Ärftlighet

Frisk, anlagsbärande kvinna
Frisk, anlagsbärande man

Föräldrar

Kvinnor
Kvinnor

Barn

Frisk, ej anlagsbärande
Friska anlagsbärande
Sjuk anlagsbärande

Autosomal recessiv nedärvning (bilden) innebär att det vid varje graviditet finns en 25-procentig risk för att barnet utvecklar sjukdomen, 50 procent att de blir bärare och 25 procent chans att de är friska. Vissa sjukdomar är däremot X-kromosomalt bundna, vilket innebär att mamman är bärare. Sådana sjukdomar drabbar bara pojkar (som har en X- och en Y-kromosom).

FAKTA