



MUKOPOLYSAKKARIDOOSIT

Invalidiliiton Harvinaiset-yksikkö



Harvinaiset-yksikkö
Invalidiliitto

Tämän opas on tehty Genzymen tuella.

Invalidiliiton julkaisuja, 0.58., 2013

ISBN 978-952-5548-54-9

ISSN 1457-1471

Painopaikka: N-PAINO 2013

Mukopolysakkaridoosit

Mukopolysakkaridoosit

Mukopolysakkaridoosit ovat kertymäsairauksia

Mukopolysakkaridoosit (lyhenne: MPS) ovat joukko harvinaisia, perinnöllisiä ja parantumattomia kertymäsairauksia. MPS-nimi johtuu siitä, että kyseisissä sairauksissa mukopolysakkaridien (valkuaisaineisiin sitoutuneita sokereita) pilkkoutuminen aineenvaihdunnassa on häiriintynyt, ja hajoamattomia tuotteita alkaa kertyä elimistöön. Kertyvät mukopolysakkaridit, joista nykyään käytetään nimitystä glykosaminoglykaanit (lyhenne: GAG), alkavat häiritä solujen toimintaa. Arvioidaan, että yhdellä lapsella 25 000:sta syntyneestä on jokin mukopolysakkaridoosi (esiintyvyys 1:25 000).

Huolto pettää

Elimistössä syntyy kaiken aikaa GAG:ja, joita tarvitaan esimerkiksi luiden, rustojen ja jänteiden rakennusaineiksi. Toisaalta vanhoja GAG:ja pilkotaan ja poistetaan elimistöstä. Lysosomi on pieni solun osan, jonka sisältämät entsyymit ovat vastuussa pilkkomisesta. MPS:eissa kierto pettää: GAG:ien aineenvaihdunnassa tarvittavista lysosomin entsyymeistä jokin on viallinen, sitä on liian vähän tai se puuttuu, mikä pysäyttää GAG:ien pilkkoutumisen. Tuloksena syntyy tuotteita, tavallisin dermatani-, heparaani- tai kerataanisulfaattia, joita elimistö ei pysty poistamaan. Nämä tuotteet kertyvät eri puolille kehoa ja aiheuttavat toimintahäiriöitä ja oireita useissa kudoksissa ja elimissä. Jonkin verran näitä pilkkoutumattomia aineenvaihdunnan tuotteita erittyy virtsaan, mitä käytetään hyväksi osana diagnostiikkaa.

Mukopolysakkaridooseja on monta

MPS:it jaetaan seitsemään pääryhmään sen mukaan, minkä entsyymin puutos on kyseessä. Monen pääryhmän sisällä on vielä nimettyjä alaryhmiä, jotka alkujaan ovat pyrkineet ilmaisemaan sairauden vaikeusastetta tai tyypillisiä oireita (**Taulukko**). Saman nimikkeen alle sijoitetut taudinkuvatkaan eivät ole keskenään samanlaisia. Tautia muokkaavat monet, vielä tuntemattomat seikat. Yksi muokkaava tekijä on se, että joskus tarvittavaa entsyymiä on sen verran, että oireet lievittyvät.

Karkeasti jaotellen MPS:eissa I, II, VI ja VII oireet näkyvät pahimmin pehmytkudoksissa ja luustossa ja usein myös aivojen alueella (vaikeat MPS I:t ja II:t sekä MPS VII). MPS IV:ssa oireet ovat pääasiassa luustossa, kun taas MPS III vaikuttaa pahimmin keskushermostoon.

Alaryhmäjaottelusta ollaan luopumassa, sillä kussakin MPS-tyypissä oirekirjo muodostaa liukuman vähempioireisesta muodosta vaikeimpaan. On esimerkiksi helpompaa puhua vain MPS I:n vaikeasta tai lievemmästä muodosta, koska ei ole selkeää rajaviivaa, missä esimerkiksi Hurlerin ja Hurler-Scheien tai Hurler-Scheien ja Scheien raja kulkee.

Perimä määrää sairastumisen

MPS:it ovat perinnöllisiä sairauksia. Yhtä lukuun ottamatta ne kaikki periytyvät peittyvästi ns. autosomeissa, toisin sanoen muissa kuin sukupuolen määräävissä sukusuoluissa. Peittyvästi periytyvässä taudissa tarvitaan kaksi "sairausgeeniä", yksi molemmilta vanhemmilta, jotka itse ovat terveitä. Sanotaan, että vanhemmat ovat sairausgeenin "kantajia". Jos toiselta vanhemmalta saatu vastaava geeni on terve, se "peittää" viallisen parinsa toiminnan, eikä sairautta ilmene. Koska autosomissa periytyminen ei ole kytköksissä sukupuoleen, sairastuneet voivat olla yhtä lailla tyttöjä tai poikia.

Meillä kaikilla on useita sairausgeenejä, joiden olemassaolosta emme tiedä, jos olemme saaneet niiden pariin terveen geenin. Jos molemmilla vanhemmilla on saman, autosomissa peittyvästi periytyvän sairauden geeni, heidän mahdollisuutensa saada terve lapsi on 75 % (**Kuva 1.**).

Periytymiseltään MPS II (Hunterin oireyhtymä) on poikkeus, sillä se periytyy peittyvästi sukusolussa, X-kromosomissa. Naisilla X-kromosomeja on kaksi (XX), mutta miehillä Y-kromosominsa rinnalla vain yksi (XY). Naisilla toinen terve X-kromosomi suojaa sairastumiselta, vaikka toinen X-kromosomi kantaisi MPS II:n aiheuttavaa geeniä. Jos miehen ainut X-kromosomi on "viallinen", se johtaa sairauden ilmenemiseen.



Tämän seurauksena MPS II-potilaat ovat käytännöllisesti katsoen aina miehiä. Jos naisen X-kromosomissa on MPS II -oireyhtymän geenivirhe, mahdollisuus saada terve poika on 50 %. Kaikki tytöt ovat terveitä, mutta he voivat olla virheellisen geenin kantajia (**Kuva 2.**).

Peittyvästi periytyvissä taudeissa ensimmäisen sairaan lapsen syntyminen on yleensä yllätys. Jos hänelle on tulossa sisarus, perheellä on mahdollisuus testeihin, joista jo varhaisraskaudessa voidaan selvittää, onko toisellakin lapsella sama sairaus.

Oireita on eri puolilla kehoa

Kertymäsairauksissa, joihin mukopolysakkaridoositkin kuuluvat, poistamattomat aineenvaihduntatuotteet vaikuttavat solujen, kudosten ja elinten toimintaan. Kertymiä, ja siten oireitakin, on tyypillisesti eri puolilla kehoa. Oireet ovat kuitenkin yksilölliset, eikä jokaisella ole kaikkia mainittuja esimerkkioireita. MPS I:n vaikea muoto (Hurlerin oireyhtymä) on MPS:eista vaikein, joten se toimii tässä esimerkkinä.

Lapset vaikuttavat syntyessään terveiltä, mutta sairaudelle tyypillisiä muutoksia alkaa näkyä jo ensimmäisen elinvuoden aikana. Pään liian nopea kasvu, tyypilliset kasvopiirteet ja monille lapsille ilmenevät tyrät johtavat lisätutkimuksiin ja diagnoosiin yleensä jo ensimmäisen vuoden aikana. Tyypillisen ulkonäön saavat aikaan mm. esiin työntyvä otsa, matala nenänselkä ja leveä nenä sekä pulleat posket ja huulet. Myöhemmässä vaiheessa suu on usein auki ja kieli lepää huulten ja hampaiden välissä.

Vaikea MPS I altistaa korva- ja hengitystietulehduksille. Kuuloaisti huononee toistuvien korvatulehdusten ja lisääntyvien kertymien myötä. Näön heikentymiseen johtavista syistä tyypillisimpiä ovat sarveiskalvojen samentumat. Sydäntään ei ole suojassa: kertymät esimerkiksi ahtauttavat sepelvaltimoita ja paksuntavat sydänläppiä, jotka usein alkavat vuotaa. Maksa ja perna suurenevat.





Alussa hyvä pituuskasvu loppuu yleensä jo kolmen ikävuoden paikkeilla. Kädet ovat leveät ja sormet lyhyet, mihin vaikuttaa luuston poikkeava kehitys. Kylkiluiden muoto on "aiomainen", solisluit ovat lyhyet ja paksut ja nikamat epämuotoiset. Etenkin kaularangan alueella nikamat voivat helposti siirtyä paikaltaan, mikä on muistettava potilaan päätä taivutettaessa esimerkiksi nukuttamisen yhteydessä ja hammashoidossa. Selkäranka ei pysy suorana (kyttyrä, skolioosi), lantion luut ovat huonosti kehittyneet ja raajojen pitkien luiden päät poikkeavat normaalista. Luuston epämuodostumat ja niveliä ympäröivien pehmytosten kertymät johtavat nivelten jäykkyyteen ja liikkumisvaikeuksiin.

Aivojen lisääntyvät kertymät aiheuttavat henkisen kehitysviiveen, joka huomataan yleensä jo 1–2-vuotiaana, vaikkakin kehitys vielä jatkuu. Taitojen taantuminen alkaa noin 2–3 vuotta myöhemmin.

Yhtäläisiä ja erilaisia piirteitä

Eri MPS:ien oirekirjossa on paljon yhteistä, mutta missään muussa MPS:ssa oireet eivät etene niin nopeasti kuin vaikeassa MPS I:ssä. Erojakin on, ja etenkin MPS III poikkeaa monilla tavoin muista MPS-muodoista.

Erittäin merkittävä ero on se, että kaikissa MPS:eissa henkinen kehitys ei ole oleellisesti tai lainkaan normaalista poikkeavaa (**Taulukko.**). Perimmäistä syytä siihen, miksi kaikki kertymät eivät vaikuta yhtä haitallisesti, ei tiedetä.

Yksi MPS:ija erottava piirre on se, että sarveiskalvon samentumia ei ole MPS II:ssa (Hunter) eikä MPS III:ssa (Sanfilippo).

MPS:ien tyypillinen piirre on lyhytkasvuisuus. Kasvu voi loppua jopa alle 3-vuotiaana, jolloin lopullinen mitta jää alle metriin. MPS III:ssa pituuskasvu on parempaa ja jatkuu noin 10-vuotiaaksi. Parhaimmillaan kasvu johtaa lievissä sairausmuodoissa suunnilleen 150-senttiseen varteen.



Useimmille MPS:eille tyypillinen niveljäykkyys ei sovi MPS IV:n (Morquio) oirekuvaan, sillä niveliä kuvataan väljiksi. Hankala seuraus kaularangan alueella on se, että nikamat saattavat liukua pois paikoiltaan, minkä vuoksi pään taivutuksessa on oltava erityisen varovainen. Nivelten jäykkyys ei ole alkuvaiheessa myöskään MPS III:n tyyppipiirre: liikkuminen onnistuu hyvin ja säilyy suhteellisen pitkään.

MPS III:ssa henkinen taantuminen alkaa 1,5–3-vuotiaana ja edeltää usein noin kymmenellä vuodella motoristen taitojen heikkenemistä. Uni- ja käytöshäiriöt alkavat 3–4:n ikävuoden paikkeilla. MPS III:ssa sairausryhmälle tyypilliset kasvopiirteet voivat olla hyvin lievät. Se, että ”tavalliselta” näyttävä lapsi käyttäytyy varsin poikkeavasti, voi johtaa diagnostiikassa väärille jäljille: mieleen voi tulla ADHD tai autismikirjon sairaus. Tällöin oikean diagnoosin viivästyminen on mahdollista.

Oireiden hoidosta perussyyn hoitoon

Parantavaa hoitoa mihinkään mukopolysakkaridoosiin ei ole. MPS:it ovat eteneviä sairauksia, jotka useimmiten lyhentävät elinkaarta (**Taulukko.**). Todellisen parantavan hoidon puuttuessa hoidetaan oireita. Esimerkkejä oireenmukaisesta hoidosta ovat tyräleikkaukset, selkäytimen puristustilojen hoito, nielu- ja kitarisojen poisto sekä korvien putkitus tulehdusten vähentämiseksi, luustoon kohdistuvat ortopediset toimenpiteet, sarveiskalvon siirrot jne. Kahta samanlaista potilasta ei ole, minkä vuoksi oireenmukainen hoitokin on yksilöllinen.

Useimmissa MPS:eissa esiintyvien lihas- ja niveljäykkyyksien vuoksi fysioterapia on oleellinen osa oireenmukaista hoitoa ja toimintakyvyn huonontumisen ehkäisyä. Nivelten liikkuvuuden säilyttäminen mahdollisimman hyvänä parantaa elämänlaatua. Sama tarkoitus on arkea helpottavilla apuvälineillä ja elinympäristön esteiden kartoituksella ja poistamisella.

MPS:ien hoitomahdollisuudet ovat viime vuosina kehittyneet. Vaikka lopullinen läpimurto on tekemättä, muutamassa MPS-tyypissä hoito voidaan kohdistaa jo itse perussyyn, entsyymipuutukseen. Hoidot ovat antaneet lisää elämänlaatua ja elinvuosia.



Veren kantasolujen siirto

Jo 1980-luvulta lähtien on kokeiltu veren kantasolujen siirtoa ajatuksella, että hoidolla voitaisiin käynnistää puuttuvan entsyymien tuotanto. Hoidossa siirretään potilaan elimistöön terveen luovuttajan veren kantasoluja. Jos toimenpide onnistuu, nämä luovutetut solut ”tarttuvat” ja alkavat lisääntyä ja tuottaa kaikkia niitä entsyymejä, joita ne tuottivat luovuttajansaankin – myös sitä solujen vastaanottajalta puuttunutta entsyymiä.

Hoidot ovat osittain onnistuneet. Monien kudosten ja elinten GAG-kertymät ovat entsyymituotannon käynnistyttyä vähentyneet, ja uusien muodostuminen on hidastunut. Tämä on vähentänyt oireita. Entsyymien positiivinen vaikutus ei ole kuitenkaan suuressa määrin ulottunut aivoihin, eivätkä henkisen taantuman oireet ole paljoa vähentyneet. Taantuman eteneminen on kuitenkin hidastunut. Kantasolusiirto olisi tehtävä mahdollisimman varhain, jo ennen kuin aivoihin on ehtinyt muodostua merkittäviä kertymiä.



Kaikkiin MPS:eihin kantasolusiirroilla ei ole ollut sellaista vaikutusta, että sitä pidettäisiin sopivana hoitona. Lähinnä vaikeaa MPS I- ja MPS II-muotoa sekä MPS VII:ää sairastavat ovat kantasolusiirroista hyötäneet. Kantasolusiirto on rankka hoito. Jokaisessa tapauksessa on yksilöllisesti harkittava, ovatko mahdollisesti saavutettavissa olevat hyödyt niin suuret, että riski kantasolusiirron mahdollisista haitoista kannattaa ottaa. Kyseisen hoitomuodon suosio on viime aikoina vähentynyt siitäkin syystä, että ns. entsyymikorvaushoidolla on saavutettu lupautuvia tuloksia.



Entsyymikorvaushoito

Viallinen tai puuttuva entsyymi tunnetaan eri MPS-tyypeissä. Tuntuu luonnolliselta, että jos tällaisen entsyymin korvaavaa "lääkettä" voidaan valmistaa ja antaa tarvitseville, sairaus on hallittavissa.

Entsyymi(korvaus)hoito onkin saatu jo MPS I-, MPS II- ja MPS VI-tyyppisiin. Kehitetyt valmisteet, laronidaasi (MPS I:een), idursulfaasi (MPS II:een) ja galsulfaasi (MPS VI:een) annetaan kerran viikossa suonensisäisesti sairaalassa. Tiputus kestää useamman tunnin kerrallaan. Hoito on elinikäinen. Haittavaikutukset, kuten allergiset reaktiot, ovat mahdollisia, kuten yleensäkin lääkehoidoissa.

Hoitotulokset ovat olleet hyvät, joskin entsyymihoidonkin haaste on saada vaikutus ulotetuksi aivoihin. Ns. veri-aivoeste on tärkeä suoja aivoille: se estää haitallisten aineiden pääsyn verenkierrosta aivoihin. Veri-aivoesteen yleensä edullinen vaikutus onkin haitta silloin, kun halutaan aineen pääsevän aivoihin, kuten tilanne on entsyymihoidossa. Vaikka monet muut oireet lievittyvät, ennen hoidon aloittamista aivoihin tullessiin kertymiin ja niiden seurauksiin entsyymihoidon vaikutus on vähäinen.

Tätä rajoitetta on yritetty kiertää antamalla entsyymihoito selkäytimen viereiseen nestetilaan, joka puolestaan on yhteydessä aivoihin. Tälläkin saralla on saavutettu hyviä tuloksia, mutta hoitoa ei vielä ole saatu virallisesti rekisteröidyksi. Ennen rekisteröintiä hoidon turvallisuus ja teho on pystyttävä osoittamaan korkeatasoisissa tutkimuksissa, mutta harvinaisissa sairauksissa tällaisen ”todistusaineiston” kerääminen on aikaa vievää. Tutkimuksia on edelleen menossa ja näyttää siltä, että entsyymikorvaushoidon antaminen myös selkäytimen viereiseen nestetilaan rekisteröidään aikanaan.

Muitakin hoitomahdollisuuksia yritetään jatkuvasti etsiä eläin- ja soluviljelykokeissa. Vaikka näistä tutkimuksista on pitkä matka vakiintuneisiin potilashoitoihin, on tärkeää, että MPS:ien hoitojen kehittäminen jatkuu.



Hoidossa tarvitaan erikoisosaamista

MPS:it ovat erittäin harvinaisia sairauksia, joiden hoidosta yksittäisillä terveydenhoidon ammattilaisilla ei välttämättä – ja ymmärrettävästi – ole lainkaan tietoa ja kokemusta. Siitä huolimatta epäily sairaudesta syntyy usein neuvolassa tai terveyskeskuksessa. Pään liian nopea kasvu ja jatkuvat korva- ja hengitystietulehdukset voivat johtaa diagnoosin jäljille. Diagnosointi ja ainakin alkuvaiheen hoito tapahtuvat yliopistosairaalassa. Asiantuntemusta tarvitaan usealta erikoisalalta: tyypillisesti esimerkiksi neurologit, ortopedit, kirurgit, kantasoluhoidoista vastaavat lääkärit sekä silmä-, korva-, sydän-, anestesia- ja hammaslääkärit osallistuvat hoitoon.

Harvinaisissa sairauksissa hoidon keskittäminen on oleellista tiedon ja kokemuksen kartuttamiseksi. Se takaa potilaille parhaan mahdollisen lääketieteellisen huolenpidon.

Teksti, kuvat 1 ja 2 sekä taulukko:

Päivi Hölttä

Toimittaja, hammaslääketieteen tohtori, erikoishammaslääkäri

Lisätietoa mukopolysakkaridooseista löytyy suomen-, ruotsin- ja englanninkielisinä esimerkiksi seuraavista Internet-lähteistä:

www.invalidiliitto.fi/harvinaiset

www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser

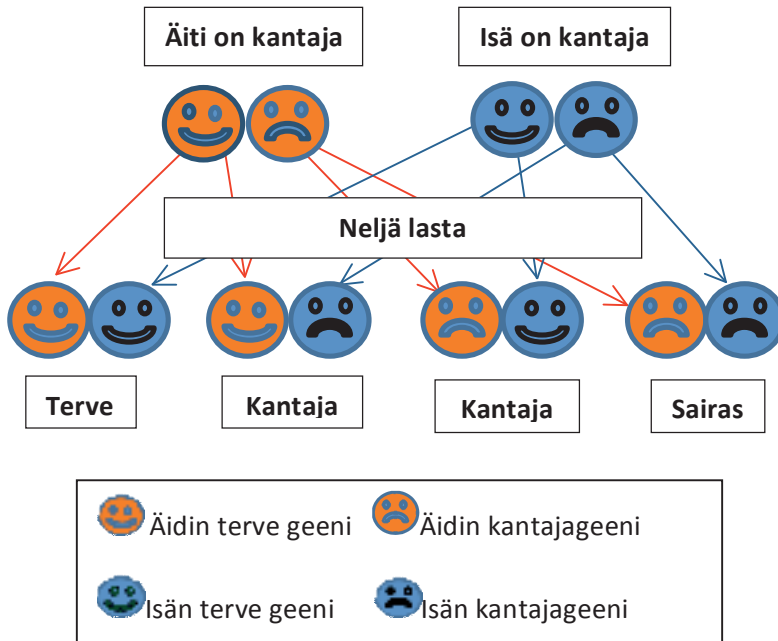
www.mpsociety.org

www.orpha.net

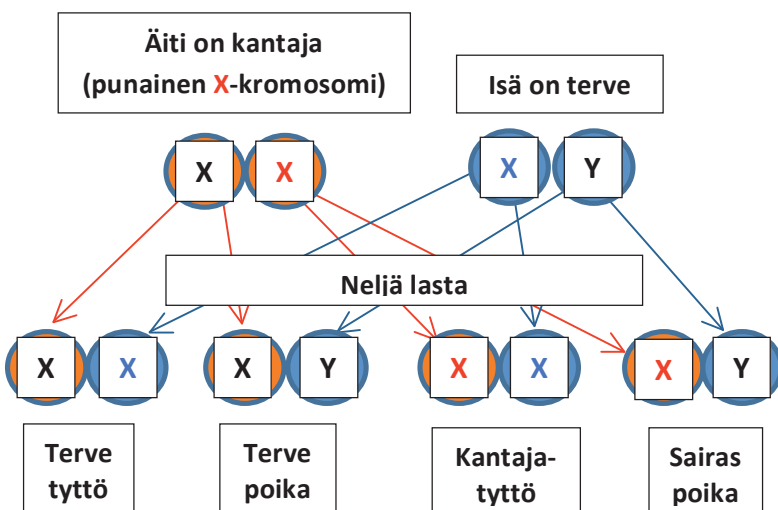
www.omim.org



Kuva 1. Autosomissa peittyvästi periytyvän sairauden periytyminen. Sairaus välittyy samalla tavalla sekä tytöille että pojille. Hunterin oireyhtymää lukuun ottamatta kaikki mukopolysakkaridoosit periytyvät kuvassa esitetyllä tavalla.



Kuva 2. X-kromosomissa peittyvästi periytyvän sairauden, kuten Hunterin oireyhtymän, periytyminen. Tilastollisesti puolet pojista on sairaita. Tytöt ovat terveitä, joskin puolet heistä on sairauden kantajia.



Taulukko. Mukopolysakkaridoosit jactaan seitsemään pääryhmään, joissa on oirekirjoltaan erilaisia alaryhmiä. Kirjallisuudessa tieto MPS:ien esiintyvyydestä, elinajan ennusteista, diagnoosi-ikästä ja hoidostakin on osittain ristiriitaista tai puuttuu. Taulukon suuntaa-antavat, kansainväliset luvut on koottu useista lähteistä. Tilastotietoa pelkästään suomalaista potilaista ei ole.

Mukopoly-sakkaridoosi (MPS)	MPS:n jaottelu alaryhmiin	Diagnoosi-ikä	Elinajan ennuste (ei KSS:a tai EKH:a)	Esiintyvyys	Henkinen kehitys	Hoitomahdollisuudet; ei parantavaa hoitoa
MPS I	Hurler (MPS IH): vaikea	6–24 kk	Yleensä ≤ 10 v	1:100 000 (kaikki muodot yhteensä)	Taantuu n. 3–4 v:sta	KSS (< 2 v), EKH, oireiden hoito
	Hurler-Scheie (MPS I-H/S): lievempi	3–8 v	> 20 v		Normaali	EKH, oireiden hoito
	Scheie (MPS IS): lievin	> 5 v	Normaali		Normaali	EKH, oireiden hoito
MPS II	Hunter , vaikea (MPS IIA)	18 kk–4 v, riippuen vaikeusasteesta	10–15 v	1:140 000–160 000 pojasta (A–B)	Taantuu n. 2–3 v:sta	EKH (KSS), oireiden hoito
	Hunter , lievempi (MPS IIB)		20–60 v		Normaali	Oireiden hoito (EKH)
MPS III	Sanfilippo A (MPS IIIA)	Vaikeissa muodoissa 1–2 v Lievimmissä muodoissa vasta aikuisiässä, jopa > 50 v	Vaikeissa muodoissa 20–40 v Lievissä muodoissa 40–70 v	1:70 000–90 000 (A–D)	Taantuu n. 2 v:sta	Oireiden hoito EKH kehitteillä
	Sanfilippo B (MPS IIIB)					Oireiden hoito
	Sanfilippo C (MPS IIIC)					Oireiden hoito EKH kehitteillä
	Sanfilippo D (MPS IIID)					Oireiden hoito
MPS IV	Morquio A (MPS IV-A)	1–3 v	Vaikeissa muodoissa 2–3 v; lievissä muodoissa 60–70 v	1:200 000 (A–B)	Normaali	Oireiden hoito, EKH tulossa
	Morquio B (MPS IV-B)					Oireiden hoito
MPS VI	Maroteaux-Lamy (MPS VI)	2–3 v	Vaikeissa muodoissa n. 20 v, lievemmissä enemmän	1:240 000–300 000	Normaali	EKH (KSS), oireiden hoito
MPS VII	Sly	0–7 v, riippuen vaikeusasteesta	Muutamasta kk:sta 20–40 v:een	< 1:250 000	Taantuu varhain	Oireiden hoito, KSS
MPS IX	Hyaluronidaasin vajeus	?	Ei tietoa, vain 1 potilas kuvattu	Erittäin harvinainen	?	Oireiden hoito

Lyhenteet: KSS = veren kantasolujen siirto; EKH = entsyymikorvaushoito

Invalidiliiton Harvinaiset-yksikkö on harvinaisten tuki- ja liikuntaelinvamma- ja sairausryhmien ohjaus- ja tukikeskus. Yksikkö julkaisee Harvinaiset-opassarjaa, johon tämä Mukopolysakkaridoosit-opas kuuluu. Oppaan sisällön on tuottanut toimittaja, hammaslääketieteen tohtori, erikoishammaslääkäri Päivi Hölttä ja kustantamisesta vastaa Gentzyme. Invalidiliiton opassarjan avulla levitetään muutoin vaikeasti saatavaa diagnoosikohtaista tietoa suomen kielellä. Oppaat on tarkoitettu harvinaisiin vamma- ja sairausryhmiin kuuluville henkilöille, heidän läheisilleen sekä sosiaali- ja terveydenhuollon ammattilaisille.

Invalidiliiton Harvinaiset-yksikön oppaat ja tilaukset:
www.invalidiliitto.fi/harvinaiset

Erityisosaamista ja kuntoutusta harvinaissairaille:
www.lahdenkuntoutuskeskus.fi



Invalidiliiton Harvinaiset-yksikkö
Launeenkatu 10, 15100 Lahti, puh. (03) 812 811
www.invalidiliitto.fi/harvinaiset