

MPS Sykdommer – en kort introduksjon
Øivind Kanavin lege oka@frambu.no

Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser

Sällsynthet och covid-19

Riksförbundet Sällsynta diagnoser 2020



Riksförbundet Sällsynta diagnosers medlemsundersökning 2020 visar stora inskränkningar för personer som lever med en sällsynt diagnos eller som anhörig.

MPS and COVID-19 Concerns

♡ Donate

♡ Need Support?

♡ Fundraising



MPS and COVID-19 Concerns

<https://mpssociety.org/mps-and-covid-19-concerns/>

MukoPoliSakkarid

- “**muko**” viser til det klebrige, smørende konsistensen - egenskapen til suktermolekylene
- “**poli**” betyr mange
- “**sakkarider**” er en generell betegnelse på suktermolekyler

Mukopolisakkarider = Glykosaminoglykaner

Felles for MPS sykdommer er:

- Mangler et enzym til å bryte ned mukopolisakkarider
- Opphopning av mukopolisakkarider i kroppen - urin
- Mange organsystemer rammes
- Alvorlighetsgrad varierer
- Sakte fremadskridende
- Sjeldne
- Arvelige
- Årsaksrettet godkjent behandling finnes - enzymerstatningsterapi (ERT)

Classification of MPS

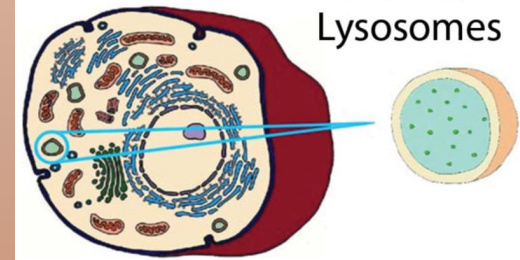
TYPE	NAME	ENZYME DEFICIENCY	GAG
MPS I	Hurler / Scheie	α -L-iduronidase	HS DS
MPS II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	HS DS
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparin sulfamidase	HS
MPS IIIB	Sanfilippo B	N-acetyl- α -D-glucosaminidase	HS
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: α -glucosaminidase	HS
MPS IIID	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	HS
MPS IVA	Morquio A	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	KS
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	DS
MPS VII	Sly	β -Glucuronidase	HS DS
MPS IX	Natowicz	Hyaluronidase	HA

Bilde: dr Simon Jones
forelesning Frambu 2012.

5000 - 8000 genetiske sykdommer

50 lysosomale sykdommer

7 MPS



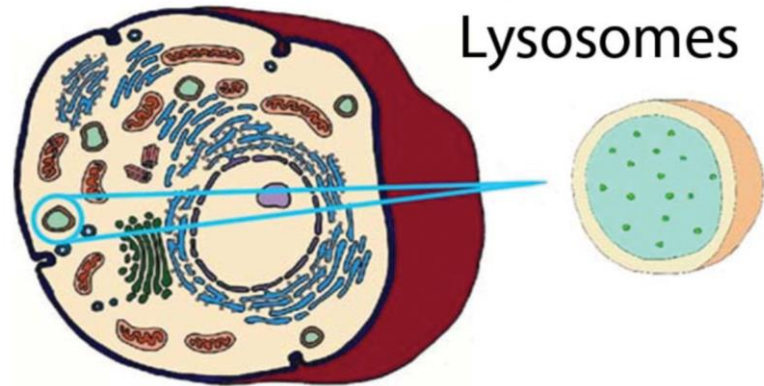
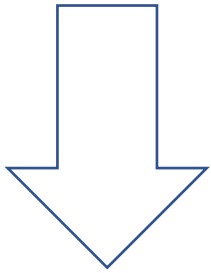
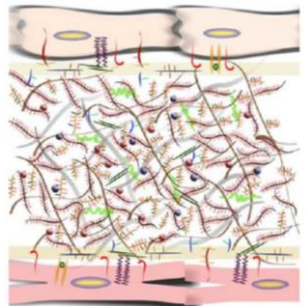
Lysosomale avleiringstilstander

Mukopolisakkarider

Glykoproteiner

Komplekse lipider

proteiner



Lysosomes

Mukopolisakkaridoser

MPS I,II, III; IV, VI, VII, IX

Glykoproteinoser

ML II, III
Mannosidose
AGU

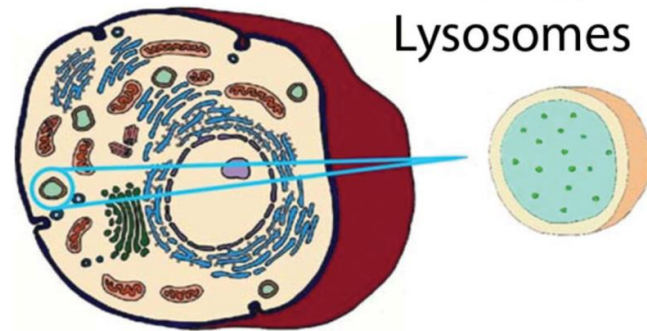
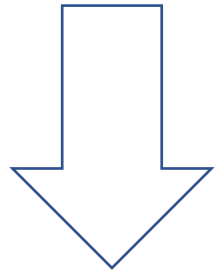
Sfingolipidoser

MLD, NP-C, Krabbe,
Gaucher, Fabrys

Ceroide
lipofuscinoser

NCL
sykdommene

Mukopolisakkarider



Mukopolisakkaridoser

MPS I,II, III; IV, VI, VII, IX

Graden av enzymmangel bestemmer sykdommens alvorlighetsgrad



	Norge 2004:	Sverige 2001*	Norge 2020:
MPS I	14	5	13
MPS II	3	5	2
MPS III a-d	3	13	4
MPS IVa	8	3	19
MPS VI	1	1	3
<i>SUM</i>	<i>29</i>	<i>27</i>	<i>41</i>

*Svenske tall fra: Lakartidningen nr 16 2002 volym 99.

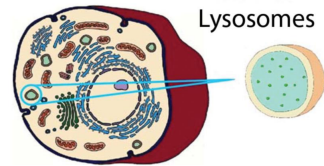
Autosomal recessiv arvegang

Hunter nedarves kjønnsbundet





1917 - Hunter



1974 første BMT MPS I
1990 ERT Gaucher

Nyfødtscreening USA
2016 MPS I

ERT behandling:
MPS I: 2003
MPS VI 2005
MPS II 2006
MPSIVA 2014

Genterapi og annen
behandling:
Fase 1 og fase II
studier
ClinicalTrials.gov

1910 -

1955

1960-90

1990 -2010

2020

Tverrfaglige MPS klinikker i UK – Sverige?

Klinisk
beskrivelse av
sykdommene

Lysosom
beskrevet

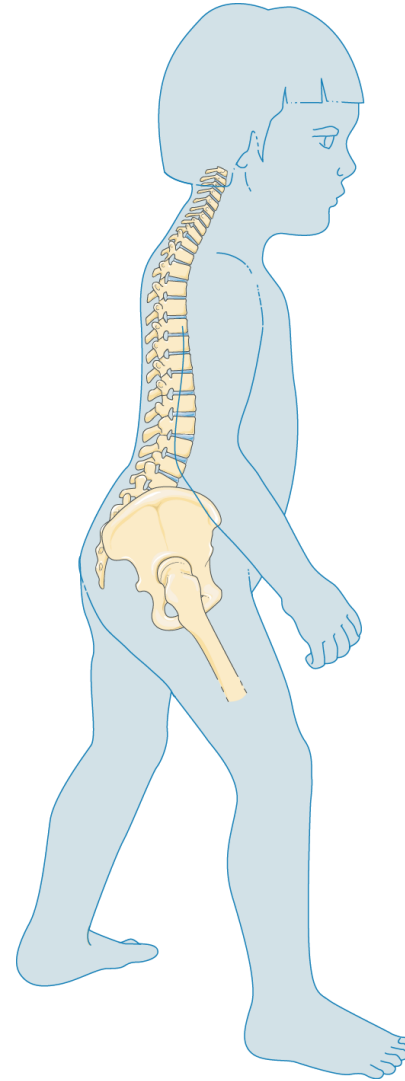
Enkeltzymer
beskrevet

Enzymerstatning
kan det la seg
gjøre?

Enzym
erstatningsterapi
ERT og SRT

Genterapi
+ annen
behandling

Sykdommen rammer - fra topp til tå!



Forverring over tid

Hva kan gjøres noe med?

Oppfølging:

- Tverrfaglighet
- Kontinuitet forutsigbarhet



Akuttplan Anestesi

Anestesi ved MPS tilstander

Utfordrende anestesiteknisk

- Avleiringer i bløtvev
- Skjelettforandringer
- Liten gapeevne
- Ustabil nakke

- Erfaring!
- Team arbeid pre / post op
- Gode forberedelser (CT thorax, påvise innsnevringar i luftveier)

- Når i narkose.....



Bruk elektronisk journal – kritisk informasjon
Hva trenger helsevesenet å vite om min sykdom?

Trengs det en beredskapsplan?

Oppfølging – kliniske retningslinjer

Veiledere:

- Barn og unge med habiliteringsbehov Samarbeid mellom helse- og omsorgssektoren og utdanningssektoren om barn og unge som trenger samordnet bistand H.Dir. 2015
- Barnepalliasjon – Nasjonal faglig retningslinje for palliasjon til barn og unge uavhengig av diagnose H.dir. 2017
- Generell veileder (GV) i Pediatri , 11.11. Nevrodegenerative sykdommer

Internasjonale retningslinjer

- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S32-S46. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.005 MPS I
- Scarpa M, Almássy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:72. Published 2011 Nov 7. doi:10.1186/1750-1172-6-72 MPS II

Internasjonale retningslinjer

- Akyol MU, Alden TD, Amartino H, et al. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):137. Published 2019 Jun 13. doi:10.1186/s13023-019-1074-9 MPS IVA
- Akyol MU, Alden TD, Amartino H, et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):118. Published 2019 May 29. doi:10.1186/s13023-019-1080-y MPS VI

Sen diagnostisering ved MPS diagnoser

- Lang tid fra første legebesøk til diagnosen stilles.
- MPS I og MPS III, diagnosen ble ikke satt tidligere i 2017 enn i 1988:
 - MPS I: 8 måneder
 - MPS III 34 måneder
- Kuiper GA, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jan 8;13(1):2..
-

Nyfødt-screening og Norge

- I dag: 25 sjeldne sykdommer
- Ikke MPS
 - Det finnes behandling
 - Oftest uten symptomer ved fødsel
 - Tidlig behandling best effekt

Enzymerstatningsterapi - ERT

ERT hva virker det på?

Bløtvev med god blodforsyning:
Lever, milt,
Hjertemuskel
Lungevev,
Bløtvev rundt ledd
Økt livskvalitet!

ERT hva virker det mindre på?

Vev med dårlig blodforsyning:
Hjerne – blod hjerne-barriære
Brusk, luftrør, hornhinne - øyne
hørsel
Hjerteklaffer
Skjelett
Ledd

- ERT må settes i gang tidlig!
- Bremser sykdomsforløpet

Fremtidige behandlingsmetoder?

- Genterapi
- Stamcelle genterapi
- Chaperoner
- Substrat reduksjonsterapi - SRT
- In utero ERT
- Betennelsesdempende midler

<https://clinicaltrials.gov/>

MPS type # Utprøvnings studier	MPS I (57)	MPS II (60)	MPS III (41)	MPS IV A (23)	MPS VI (29)
	AGT-181 enzymterapi, krysser BBB, (fase2)	RGX 121 genterapi (fase2)	Genterapi type A Genterapi type B		Odiparcil degradering av K og D sulfat
	RGX 111 genterapi (fase2)	SB-913 genterapi	SOB1003 MPS IIIA enzymterapi		AAV2/8 genterapi (fase 1)
	SB-318 genterapi		AX 250 intratekalt MPS IIIB (fase 2)		
Søk den 24.06.2020 ClinicalTrials.gov					

MPS foreninger:

<http://mpsforeningen.no/>

Sverige: <http://www.mpsforeningen.se/>

MPS-forum: <http://www.mpsforum.com/>

MPS-foreningen i USA: www.mpssociety.org

MPS-foreningen i UK: www.mpssociety.co.uk



MPS Society

Transforming lives through
support, research and awareness