

Mukopolysakkaridoser

Bakgrunn

Mukopolysakkaridoser er en undergruppe av de lysosomale avleirings sykdommene. Disse sykdommene skyldes defekt i et av enzymene som bryter ned mukopolysakkarider, som også kalles glykosaminoglykaner (GAG). Mukopolysakkaridene omfatter heparansulfat, dermatansulfat, chondroitinsulfat og keratansulfat og er lange sukkerkjeder. De er igjen en del av proteoglykaner, bundet til celleoverflater, og som del av ekstracellulær matriks. Defekt i nedbrytningen gir opphopning (avleiring) av glykosaminoglykaner i lysosomene, og dette skader celler og vev. Det er 11 enzymdefekter, men noen av dem gir veldig like kliniske bilder, så klinisk er det færre mukopolysakkaridoser:

MPS I	Hurler/Scheie
MPS II	Hunter
MPS III (A-D)	Sanfilippo
MPS IV (A-B)	Morquio
MPS VI	Maroteaux-Lamy
MPS VII	Sly
MPS IX	Hyaluronidase defekt

Men fenotypen vil variere avhengig av hvor alvorlig enzymdefekten er, slik at for eksempel MPS I (defekt av enzymet alfa-iduronidase) gir opphav til ulike kliniske syndromer, hvorav Hurler syndrom er mest alvorlig og Scheie mildest. Ved de mildere formene får pasienten også symptomer senere i livet enn ved de alvorlige formene, hvor symptomene kan komme allerede etter få måneder. Typiske symptomer er dysmorphe trekk, hepatosplenomegali, affeksjon av hjerte, luftveier, skjelett, nervesystem, øyne og hematologiske symptomer. Ulike symptomer dominerer ved de forskjellige mukopolysakkaridosene og symptomene er progredierende. Noen sykdommer gir multiorganaffeksjon (MPS I, II, VI, VII), mens MPS III først og fremst angriper nervesystemet og MPS IV skjelettet. MPS IX skyldes defekt av enzymet hyaluronidase og disse pasientene har ikke økt utskillelse av mukopolysakkarider. Tilstanden er meget sjelden.

Alle defektene arves autosomt recessivt, unntatt MPS II, som er X-bundet.

I 2008 ble insidensen i Norge beregnet til å være 3.08 pr. 100 000 nyfødte (Acta Paediatr. 2008 Nov;97(11):1577-81. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. Malm G1, Lund AM, Månsson JE, Heiberg A., PMID:18681890)

Pasienter med Hurler syndrom tilbys benmargstransplantasjon hvis diagnosen stilles tidlig nok, og for mange av sykdommene er enzymstatningsterapi tilgjengelig. For øvrig er behandlingen symptomatisk.

Diagnostikk

Ved de ulike sykdommene skilles det ut økte mengder fragmenter av glykosaminoglykaner i urin. Utfra hvilke fragmenter som skilles ut, kan man få en mistanke om hvilken mukopolysakkaridose som foreligger, men diagnosen må alltid bekreftes med enzym- og/eller mutasjonsanalyse.

Vi utfører en screeninganalyse, DMB-test, for å se etter økte mengder mukopolysakkarider i urin. Denne analysen gjøres som en del av "generell metabolsk screening", fordi

mukopolysakkaridosene gir så mange ulike symptomer. Ved forhøyet verdi, gjør vi en supplerende tynnsjiktskromatografi for å se hvilke mukopolysakkarider som er økt, eller om DMB-testen er falsk positiv. Ved sterk klinisk mistanke gjøres alltid tynnsjiktskromatografi, uansett resultat ved DMB-testen, så det er viktig at det opplyses om dette på rekvisisjonen. Akrylpolymerer fra bleier og hematuri kan gi falsk positiv DMB-test. Heparinbehandling gir også falsk positivt resultat. Utskillelsen øker også ved tilstander med høy bindevevsnedbrytning. Noen ganger kan man få falsk negativt resultat, særlig ved MPS III og IV. MPS IV kan også gi lite funn ved tynnsjiktskromatografi, så ved sterk klinisk mistanke om Morquio syndrom må uansett enzym- og/eller mutasjonsanalyse gjøres. Generelt vil eldre pasienter med mildere defekter kunne ha mindre biokjemiske avvik enn syke små barn.

Vi måler enzymet alfa-iduronidase, defekt ved MPS I, og gjør også mutasjonsanalyser ved mistanke om denne defekten (*IDUA*-genet). For øvrige enzym-analyser og genetiske analyser, gir vi opplysninger om hvor analysene kan bli utført, når vi finner økt utskillelse av mukopolysakkarider i urin fra en pasient, og på forespørsel.

Mukopolysakkaridosene inngår ikke i nyfødtscreeningen i Norge.