

Klinisk erfaring med benmargstransplantasjon hos barn med Hurler syndrom i Norge

Studentoppgave ved Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo



2008

Johan Holck-Steen stud.med.
Veileder: Ellen Ruud dr.med.

Barneklubben Rikshospitalet

Inndeling	s. 2
Abstract	
Norsk/English	s.3 / 4
Innledning	s. 5
Hurler syndrom - etiologi og arvegang	
Kliniske aspekter	
Kliniske manifestasjoner og diagnostikk	
Behandling	s. 7
Stamcelletransplantasjonen	
Komplikasjoner til stamcelletransplantasjonen	
Annen behandling	
Målsetning	
Materiale og metode	s. 9
Populasjon	
Metode	
Intervensjon	
Oppfølging	
Statistikk	
Resultater	s. 11
Endepunkter	
Overlevelse	
GVHD	
Dødsårsaker	
Kliniske funn etter gjennomgang av journaler etter transplantasjon	s.13
Vanlige plager	
Klinisk vignett	
Diskusjon	s. 15
Sammenlikning av våre resultater med resultater fra utlandet	
Konklusjon	s. 17
Referanser	s. 17

Abstract (norsk)

Bakgrunn: Hurler syndrom er den alvorligste form for mucopolysaccharidose I (MPS I), en lysosymal lagringsforstyrrelse som skyldes mangel på enzymet α -L-iduronidase.

Sykdommen forløper progressivt med affeksjon av flere organer og har et naturlig forløp med for tidlig død i barnealder. Sykdommen er tilgjengelig for behandling med benmargstransplantasjon (BMtx). Behandlingens verdi begrenses av den høye mortalitet som en BMtx innebærer.

Materiale og metode: Vi har retrospektivt gjennomgått journalene til alle pasienter med MPS I som har blitt transplantert ved Rikshospitalet (RH) fra 1982 til 2004. Litteratur om sykdommen og inngrepet er innsamlet etter artikkelsøk i MedLine og fra BMtx-metodebok fra hematologisk avdeling, RH. Pasientene hadde alle sikker Hurler-diagnose og hadde blitt klarert til BMtx med egnet giver. Journalmaterialet er fra årlige polikliniske kontroller ved barneklubben, RH etter vellykket gjennomført BMtx.

Resultater: Vi fant en overlevelse på 53 % hos pasientene som gjennomgikk BMtx. Det var ingen overlevende av dem som ikke ble vellykket transplantert. 53 % av de som gjennomgikk BMtx fikk akutt transplantat-mot-vertesykdom, GVHD. Hos de som ikke overlevde BMtx, var dødsårsakene: infeksjoner (CMV, RS-virus og ukjent agens), mismatch (aktivering av immunapparatet ved uforlikelighet mellom donor og recipient) og arytmier. De pasientene som overlever BMtx har vist seg å ha god prognose mht livskvalitet og funksjonsnivå.

Konklusjon: BMtx hos norske barn med Hurler syndrom har vist seg å reversere enkelte sykdomskarakteristika og forhindre progresjon av andre hos de 53 % som overlever inngrepet i vårt materiale. Overlevelsestallene våre samsvarer med tallene fra andre europeiske studier. En forventer høyere overlevelse etter introduksjon av enzymsubstitusjonsbehandling (ERT) mellom diagnosetidspunkt og BMtx. Videre studier mht effekt av ERT er nødvendig i fremtiden for å kartlegge hvorvidt denne fører til en sikker økt overlevelse.

Abstract (English)

Background: Hurler syndrome represents the most severe phenotype of the mucopolysaccharidosis I, a lysosomal storage disease caused by deficiency of the enzyme α -L-iduronidase. The disorder has a progressive course with multi organ involvement. Patients with Hurler syndrome are amenable to therapy by bone marrow transplantation (BMtx).

Material and methods: We have retrospectively investigated the patient charts of all Hurler patients that have undergone BMtx at Rikshospitalet (RH), Oslo from 1982 to 2004. Literature on the disease and the intervention are all gathered from MedLine and from RH's method book on the BMtx. All included patients had a verified Hurler diagnosis and had all been accepted for BMtx with a compatible donor. The patient charts derive from annual policlinic follow-ups at the children's ward at RH after successful engraftment.

Results: We found a survival rate of 53 % amongst the patients that underwent BMtx. None that weren't successfully engrafted survived. 53 % had acute graft-versus-host disease in the course of the BMtx. In the non-survivor group, the most frequent mortality causes were infections (CMV, RS virus and unknown agents), mismatch (activation of the immune system when mismatch between the donor and the recipient) and an arrhythmias, respectively.

Conclusion: BMtx for Norwegian patients with Hurler syndrome has shown to be able to reverse some of the characteristics of the disease and to prevent progression of others for the 53% that survive the intervention. Our survival rate is comparable with the results from other European studies. A higher survival rate is expected in the future after introducing additional enzyme replacement therapy (ERT). Further studies regarding the possible effect by using ERT is necessary to see whether it leads to improved survival rates.

Innledning

Hurler syndrom

MPS er en gruppe lysosymale lagringsforstyrrelser som skyldes mangel på enzymer som katalyserer degradering av glykosaminoglykaner (GAGs). Lysosomal akkumulering av GAG-molekyler fører til dysfunksjon på celle-, vev- og organnivå. Den trinnvise nedbrytningen av GAGs utføres av en kjede på ti enzymer. MPS er en gruppe sjeldne sykdommer med autosomal recessiv arvegang. Enzymdiagnostikk er tilgjengelig, inkludert prenatalt. Ved Hurler syndrom er det mangel på enzymet α -L-iduronidase.

Kliniske aspekter

Tilstandene er kroniske med et progressivt forløp. Det er multisysteminvolvering, organomegali, dysostosis multiplex og unormale fascier. Syn, hørsel, luftveier, kardiovaskulær funksjon og leddmobilitet kan alle bli affisert. Dyp mental retardasjon er karakteristisk for MPS I, Hurler syndrom. MPS-ene har lenge vært ansett potensielt tilgjengelig for terapi vha eksogent tilført enzym. Benmargstransplantasjon kan endre forløpet av enkelte MPS, inkludert Hurler syndrom. Dette er demonstrert ved at enzymer fra hematopoietiske celler fra en donor kan redusere lagring av GAGs i pasienters vev. Behandlingens verdi begrenses av variabel nevrologisk bedring og av den høye mortalitet som en benmargstransplantasjon innebærer.

Kliniske manifestasjoner og diagnostikk

Mangel på α -L-iduronidase kommer til uttrykk i et vidt klinisk spekter. Det er tre kliniske hovedgrupper; Hurler, Scheie og Hurler Scheie syndrom. Hurler og Scheie representerer fenotypene i de to endene av et klinisk spektrum, der Hurler er den klinisk mest alvorlige tilstanden. Hurler-Scheie har en middels klinisk alvorlighetsgrad. I tillegg til de tre nevnte er det pasienter som kommer utenfor hovedgruppene. Alle har følgende karakteristika: eksessiv dermatan- og heparansulfatekskresjon i urinen og fravær av α -L-iduronidaseaktivitet. Diagnosen stilles ved metabolsk screening i urin eller blod. Vanligvis klassifiseres pasientene på bakgrunn av kliniske kriterier, inkludert progresjonsraten av symptomer. Mutasjonsanalyser kan også benyttes til dette formål.

MPS I – Hurler syndrom

Hurler syndrom har en prevalens på om lag 1:100.000 pr levendefødte barn (1). Denne pasientgruppen representerer den alvorligste ende av et klinisk spektrum. Lidelsen er progressiv med multippel organ- og vevsinvolvering som ubehandlet leder til død i barndommen. Et Hurler-barn synes normalt ved fødsel, men kan ha inguinal eller umbilikal herniering. Diagnosen stilles vanligvis i en alder mellom 4 og 18 måneder. De vanligste første symptomer er skjelettdeformiteter, recidiverende øre- og neseinfeksjoner, inguinale og umbilikale hernier, grove ansiktstrekk, hepatosplenomegali og forstørret tunge. Hjertesvikt kan forutgå oppdagelsen av at det foreligger en lagringsforstyrrelse, fordi de tidligste manifestasjonene av MPS I kan være vage eller uspesifikke. Hurler-pasienter kan være uvanlig store i tidlig barndom, men redusert tilvekst skjer vanligvis mellom 6 og 18 måneders alder. Utviklingsforstyrrelser er gjerne tydelige ved 12-24 måneders alder. Pasientene oppnår sin beste funksjon ved 2-4-årsalder, etterfulgt av progressiv forverring. De fleste pasienter med Hurler syndrom utvikler begrensede språkferdigheter pga utviklingsforstyrrelsen, hørseltap og forstørret tunge. Progressivt økende uklarerheter i cornea er vanlig første leveår. Kommuniserende hydrocephalus hos Hurler-pasienter er vanligvis assosiert med økt intrakranielt trykk, og shunting er gunstig for de fleste. De vanligste dødsårsaker er obstruktiv luftveissykdom, respiratoriske infeksjoner og kardielle komplikasjoner til sykdommen. Radiologiske forandringer ved MPS I er typisk, med dysostosis multiplex: forstørret kranium, fortykket calvarium, prematur lukning av lamboide og sagittale suturer, grunne orbitae, samt unormal plassering av tennene. Anterior hypoplasi av de lumbale vertebrae med kyfose sees tidlig. Det foreligger ulike forandringer av diafysen, metafysen og epifysen, samt endringer av krave- og hofteben. Ribbena er smale ved den vertebrale enden og brede og flate i den sternale enden.

Behandling

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon har vært tilbudt som behandlingsmulighet ved MPS I siden 1980, forutsatt at en HLA-identisk donor har vært tilgjengelig. I begynnelsen ble slik behandling kun tilbudt ved transplantasjon av benmarg, mens det i den senere tid også har vært utført ved bruk av navlestrengsblod (2). Samlet erfaring har vist at pasientene bør transplanteres før 18-24 måneders alder for å best kunne bevare de mentale funksjoner. Dette er ansett å være hovedmålsetningen med behandlingen (3,4). Etter at benmargen har blitt vellykket overført til pasienten, sikrer giverens benmargsceller et stabilt enzymnivå i mottagerens blod. Flere organer går tilbake til normal størrelse. Innleiringer i hjerteklaffene reduseres, ansiktstrekk normaliseres og leddkontrakturer forhindres. Skjelettdeformiteter persisterer. Lengdevekst forblir avkortet og ortopediske korrigeringer kan bli nødvendig senere i forløpet (5,6). Dyrestudier har vist at vellykket stamcelletransplantasjon resulterer i biokjemisk korreksjon av enzymdefekt i flere ulike vev. I rapporter fra transplantasjoner av pasienter med metabolske sykdommer har denne korreksjonen vært reflektert ved reduserte konsentrasjoner av lagringsprodukter i blod og urin. Til tross for normalisering av enzymaktivitet og GAG-metabolisme, er klinisk bedring ofte mindre tydelig (7).

Stamcelletransplantasjonen

Stamcelletransplantasjonen forutsetter en egnet donor. Donor må enten være HLA-identisk eller ha en HLA-type som matcher pasienten i tilstrekkelig grad. Benmargstransplantasjonens første trinn er myeloablative behandling. I denne fasen er poenget å utsette pasientens egne stamceller i benmargen. Dette utføres ved hjelp av cytostatika, evt med helkroppsbestråling i tillegg. Cellegiftkuren etterfølges av pancytopeni som følge av at det bloddannende organ er satt ut av funksjon. I tiden rundt transplantasjonen er det derfor av stor viktighet at pasienten plasseres i isolat, slik at faren for infeksjoner reduseres til et minimum. Etter at pasientens marg er ute av funksjon, innføres nye stamceller fra donor via et sentralt venekateter. Pasienten isoleres og gis støttebehandling frem til benmargsfunksjonen er tilfredsstillende.

Komplikasjoner til stamcelletransplantasjonen.

Vanlige komplikasjoner til stamcelletransplantasjonen er infeksjoner, graft versus host-sykdom (GVHD) og venookklusiv leversykdom. Vanligst er feber og CRP-stigning uten kjent agens eller infeksjonsfokus. Blant infeksjoner som kan oppstå i etterkant av

transplantasjonen, er herpes zoster, CMV og ulike kapselklede bakterier særlig utbredt (8). Smertefull stomatitt er ofte et problem i granulocytopen fase (muntlig meddelelse E.R). GVHD er et problem ved alle hematologiske transplantasjoner, grunnet immunologisk reaksjon mellom transplantatet og vertens kroppsegne vev (tabell 1). Akutt GVHD er definisjonsmessig transplantat-mot-vert-sykdom som oppstår innen dag 100 etter transplantasjonen. Sykdomsbildet graderes fra 1-4. Ved grad 1 er det bare hudaffeksjon, samt god allmenntilstand. Grad 2 karakteriseres ved affeksjon av større hudområder, samt ventrikkel-/tarmaffeksjon og/eller affeksjon av lever, samt redusert allmenntilstand. Hos pasientene med grad 3 affiseres allmenntilstand betydelig og affeksjonen av de nevnte organsystemer er alvorligere. Ved grad 4 er symptomene som ved grad 3, men med ekstremt redusert allmenntilstand. Kronisk GVHD forekommer etter dag 100 etter transplantasjon. Dette kan være et langvarig problem. Profylakse mot GVHD består av Sandimmun og Methotrexate. Grad 3 og 4 krever intensivt immunmodulerende behandling. Venookklusiv sykdom (VOD) skyldes cytostatikabehandling. Tilstanden karakteriseres ved at det foreligger obstruksjon av små leverbener. Pasienter med denne komplikasjonen har typisk sterke abdominalsmerter og kan ved langt utviklet sykdom utvikle både omfattende lekkasje fra kapillærer og multiorgansvikt. I tillegg til de nevnte komplikasjoner er det en rekke andre tilstander som kan oppstå i forløpet av behandlingen av pasientene med Hurler syndrom. Disse komplikasjonene vil ikke bli spesifisert i det følgende.

Effekt av transplantasjonen

Den transplanterte benmargen forsyner mottakeren med metabolsk kompetente celler. Donorens enzymatisk kompetente makrofager erstatter gradvis mottakerens makrofager, som inneholder store mengder ikke-metaboliserte glykosaminoglykaner (9,10). In vitro-studier har vist at enzymer i tillegg overflyttes fra de enzymatisk normale benmargderiverte cellene til celler som mangler enzym ved hjelp av direkte celle-til-cellekontakt (11). En siste viktig mekanisme kan være at konsentrasjonsgradienten mellom pasientens vev- og plasma-”compartment” fører til at sirkulerende substrat nedbrytes av de lysosomale enzymene i de hvite blodcellene og vevsmakrofagene av donoropprinnelse (12).

Annen behandling

Genterapi har vært forsøkt ved Hurler syndrom, men ennå har ikke forhåpningene til slik behandling blitt innfridd (13). Denne formen for behandling vil ikke bli videre diskutert her. Laronidasebehandling (med rekombinant humant α -L-iduronidase) er et annet behandlingsalternativ til pasienter under 5 år der det foreligger: sen diagnose (etter 2 års alder), signifikant utviklingsforsinkelse, mangel på kompatibel donor, non-Hurler fenotype (ingen forventet nevrokognitiv regresjon) og/eller bekymring angående den risiko som en benmargstransplantasjon medfører (2). Utviklingen de siste årene er at man har igangsatt substitusjonsbehandling med α -L-iduronidase fra diagnositidspunkt til transplantasjon. Dette utføres for å gjøre pasienten bedre skikket til transplantasjonen og i den hensikt å redusere senkomplikasjoner.

Målsetning

Målsetningen ved oppgaven er å samle informasjon om og å belyse den kliniske erfaringen med benmargstransplantasjon hos barn med Hurler syndrom i Norge. Hovedendepunkt er overlevelse, mens sekundære endepunkter er forekomst av GVHD og journalførte plager etter transplantasjon for de som har overlevd transplantasjonen.

Materiale og metode

Populasjon

Pasientmaterialet i denne oppgaven inkluderer alle personer med diagnosen Hurler syndrom født i Norge i perioden 1982 til 2004 som har blitt benmargstransplantert ved Rikshospitalet.

Metode

Kilde til pasientinformasjon har vært fra pasientjournaler fra Rikshospitalet. Informasjon om Hurler syndrom og benmargstransplantasjon er hentet fra medisinske artikler fra MedLine. Bakgrunnsinformasjon om Hurler er i tillegg hentet fra læreboken om metabolske sykdommer ”The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th Ed” fra 2001.

Fremgangsmåten har vært retrospektiv. En database har blitt opprettet over alle pasientene som har blitt inkludert i prosjektet. Hovedendepunktet har vært å se på overlevelse i forbindelse med benmargstransplantasjonen. Vi ønsket å se på overlevelse totalt sett, samt overlevelse i forhold til kjønn, ”take”, dvs hvorvidt kroppen aksepterer transplantatet, og graft versus host-sykdom (GVHD). Dessuten har vi ønsket å se på forekomst og alvorlighetsgrad av GVHD i denne pasientgruppen, samt GVHDs relasjon i forhold til donortype og HLA-identitet.

Intervensjon

Pasientene hadde alle sikker Hurler-diagnose ut fra enzymnivået i urinen. De hadde blitt klarert til benmargstransplantasjon (BMtx) med egnet giver. Ingen av dem hadde interkurrente eller kompliserende symptomer eller lidelser, for eksempel hydrocephalus eller store tonsiller.

BMtx-kondisjoneringen foregår i forkant av selve transplantasjonen. Pasientene gjennomgår i løpet av kondisjoneringen et regime som kalles BuCy8. Hensikten med BuCy8 er myeloablasjon. Behandlingen består av Busulfan og Cyklofosfamid (14) med tillegg av støttebehandling i form av antiviral og antibiotisk profylakse, samt antiepileptisk og urinsyrehemmende behandling. Kondisjoneringen har en varighet på 9 dager.

Oppfølging

Det har vært prospektiv journalføring under BMtx. Oppfølgingen etter transplantasjon har vært ved lokale sykehus. I tillegg har det vært årlige polikliniske kontroller ved barnepoliklinikken ved RH.

Statistikk

I materialet er ”n” begrenset. Det blir derfor kun ført en deskriptiv statistikk, der resultatene presenteres i antall og prosent.

Resultater

I observasjonsperioden på 22 år ble 17 barn med Hurler syndrom benmargstransplantert ved Barneklubben, RH. Det vi i hovedsak ønsket å belyse i materialet vårt, var spørsmål knyttet til overlevelse. I tillegg ønsket vi å se nærmere på endepunkter i forhold til transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD). Figur 1 viser pasientenes viktigste karakteristika.

Fig 1

Pasientkarakteristika	
Kjønn	
gutter	10
jenter	7
Alder (mnd)	
median v/tx	16
minste v/tx	10
eldste v/tx	27
Donor	
ubeslektet	8
søsken	5
forelder	4
HLA-identitet	
matchende*	14
ikke-matchende	3

* 10/10 match ved HLA-typing, det vil si fullt forlikelige stamceller

Endepunkter

Overlevelse

Av totalt 17 transplanterte var det 9 (53 %) overlevende, dvs. en mortalitet på 47 %. Kjønnfordelingen var noe ujevn, med 60 % overlevelse hos guttene mot 43 % overlevelse for jentene i materialet. "Take" er et begrep brukt i faglitteraturen. Dette beskriver hvorvidt kroppen aksepterer transplantatet. Av dem som fikk "take" var det en betydelig større andel overlevende enn i materialet sett under ett. Analogt til dette fant man at ingen av dem som ikke fikk "take", overlevde behandlingen. Av dette kan man trekke konklusjonen at alle pasienter med reaksjon av transplantatet eller som ikke nådde frem til "take" av andre årsaker, omkom. Det var ingen stor variasjon mht overlevelse gjennom observasjonsperioden.

Dødsårsaker

Infeksjon var hyppigste dødsårsak i vårt materiale. Se for øvrig avsnittet "Komplikasjoner til stamcellebehandlingen". Mismatch mellom vert og transplantat var dødsårsak hos to av pasientene. Ved stor mismatch mellom giver og mottaker av benmarg aktiveres immunapparatet slik at pasienten får en immunreaksjon. De mest alvorlige tilfellene fører til dødsfall. Våre 2 pasienter som døde av mismatch ble transplantert som noen av de første i vårt materiale. Kunnskapen om uforlikelighet og mismatch var mindre på den tiden. 1 pasient døde som følge av arytmi i forbindelse med skifte av sentralt venekateter under transplantasjon. De som døde under behandlingen, fordelte seg i tre kategorier mht dødsårsak. Se tabell 1.

Tabell 1

Dødsårsaker (n=8)

Infeksjoner: n=5, herunder:

1: CMV

1: RS-virus (flere måneder etter BMtx)

3: ukjent agens

Mismatch: n=2

Arytmi: n=1

GVHD

En annen parameter vi så på som var sterkt korrelert til overlevelse, var akutt GVHD. Akutt GVHD er definert i innledningen. Totalt var det 9 av de totalt 17 pasientene i materialet som fikk akutt GVH-reaksjon. GVHD inndeles fra grad 1 til 4 etter stigende alvorlighetsgrad. Vi fant en økt grad av overlevelse omvendt proporsjonalt med grad av GVHD. Blant dem med grad 1 overlevde 80 %, mens det for grad 2-gruppen var 50 % overlevende etter gjennomført transplantasjon. Ingen overlevde behandlingen av de pasienter som fikk grad 3 eller 4 GVHD. Med andre ord var det langt flere av de med lavgradig GVHD (grad 1 og 2) som overlevde, enn det som var tilfellet for dem med grad 3 og 4 av transplantat-mot-vert-sykdom (tabell 2). Forekomsten av akutt GVHD var lik enten pasientene fikk transplantat fra hhv familiedonor eller ubeslektet giver. Det skyldtes at enkelte familiedonorer ble akseptert til tross for mismatch. Hos den minoriteten i gruppen som ikke hadde HLA-identisk giver, var det én som ikke fikk akutt GVHD, mens de to andre fikk hhv mild og alvorlig GVHD.

Tabell 2

Antall m/ akutt GVHD (aGVHD)

Grad 0:	8 personer
Grad 1:	5 ’
Grad 2:	2 ’
Grad 3:	1 ’
Grad 4:	1 ’

Kliniske funn etter gjennomgang av journaler etter transplantasjon

Observasjonstiden av pasientene varierer fra 1 ½ år til 19 år. Ulike plager er journalført. Plagene er listet opp nedenfor etter avtakende forekomst. Kun resultatene fra de 9 pasientene som overlevde tranplantasjonen er gjengitt:

Plager fra skjelett i alt (herunder smerter, dysplasi, luksasjon mm):	angitt hos 8 av 9
Ryggplager (herunder kyfose, skoliose og/eller rygg smerter):	6 av 9.
Kortvoksthet (alle vi har sett på er ikke utvokst enda):	6 av 9.
Dysmorfe trekk (det reelle tallet er trolig høyere)	5 av 9.
Plager hofter og/eller knær (genu valgum, knesmerter, hoftedysplasi mm):	5 av 9.
Nedsatt syn og eller hørsel:	2 av 9.

Gruppen som helhet synes å ha et overraskende godt funksjonsnivå, motorisk og språklig sett, i forhold til hva en får inntrykk av gjennom en del litteratur. Flertallet fungerer i skole/ tilrettelagt arbeid. Det er kun 1 av 9 som er angitt å være inkontinent og å ikke ha språk.

En parameter vi ønsket å se på, var grad av bedring etter stamcelletransplantasjon. Ofte er det ikke angitt i journalene. En må imidlertid anta at det for gruppen som helhet foreligger bedring etter transplantasjonen, ettersom funksjonsnivået for de flestes vedkommende er så godt som det er. For å illustrere funksjonsnivået, har jeg trukket frem enkelte karakteristika fra en av pasientene det er skrevet mest utførlig om i de journalene jeg har gjennomgått. Pasienten er anonymisert, jeg har kalt ham ”Jonas”.

”Jonas” er en gutt født i 1997. En har foreløpig fulgt ham opp ved Rikshospitalet i 10 år. Jonas har hydrocephalus og kyfose og er kortvokst.. Fra de siste årenes journalnotater blir han beskrevet som en aktiv gutt som går på ski, spiller fotball og sykler. Han er alltid i godt humør og fremstår velutviklet på alle måter. Han er dessuten med i en lokal teatergruppe.”

Før journalgjennomgangen hadde vi som mål å samle informasjon om livskvalitet og kognitive evner hos pasientene som hadde overlevd transplantasjonen. Imidlertid viste det seg å være stor diskrepans mht hvordan dette var beskrevet i de ulike journalene. Det er tilsynelatende ikke gjort noen systematisk undersøkelse av overleverne som kan gi godt nok grunnlag for en slik beskrivelse.

Diskusjon

Vi har gjennomgått journalmateriale fra alle norske pasienter med Hurler syndrom født i perioden 1982-2004. 17 pasienter er inkludert. Vi har funnet at 53% av pasientene overlevde benmargstransplantasjonen de gjennomgikk ved Rikshospitalet. De overlevende vi har sett på har blitt beskrevet i journaler fra barnepoliklinikken ved RH. Her fant vi lite materiale tilgjengelig for sammenlikning av funksjonsnivå, men etter gjennomlesning sitter vi igjen med et inntrykk av at pasientene fungerer bedre motorisk, verbalt og sosialt enn det som typisk blir beskrevet i faglitteraturen.

Til sammenlikning med våre resultater fant en europeisk multisenterstudie 56 % overlevelse for parameteren "alive after engrafted" hos 146 Hurler-pasienter (15). En nederlandsk studie rapporterer om 59 % overlevelse etter gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (16). Tallene våre er små, men gir likevel en pekepinn om at de norske tallene ikke avviker mye fra andre europeiske land. I vårt materiale var det 9 av 17 (53 %) som fikk akutt GVHD. En amerikansk studie rapporterer om 25 % akutt GVHD i et materiale på 12 benmargstransplanterte pasienter med Hurler syndrom (17). Den lavere forekomsten av akutt GVHD i det amerikanske materialet kan enten være tilfeldig grunnet et lite tallmateriale, og/eller være en konsekvens av at en del av de første pasientene i det norske materialet ble benmargstransplantert til tross for mismatch og at gruppene derfor ikke er sammenliknbare.

Pasientene gjennomgår alle en benmargstransplantasjon som har til hensikt å forsyne dem med enzymet α -L-iduronidase, for slik å stoppe videre sykdomsprogresjon. Uten behandling leder det naturlige forløpet av sykdommen til for tidlig død i 5 til 10 års alder (1,17). Behandlingen har imidlertid en betydelig mortalitetsrisiko. I vårt materiale var det 47 % av de transplanterte som ikke overlevde stamcelletransplantasjonen. Den høye mortaliteten før, under og like etter transplantasjonen reflekterer det store inngrepet transplantasjonen innebærer. Blant annet er risikoen for å dø av ellers banale infeksjoner svært høy, ettersom kroppens eget immunforsvar utraderes som ledd i forbehandlingen. Risiko for transplantat-mot-vert-sykdom er dessuten tilstede, idet man i følge med transplantasjonen tilfører vev som ikke er kroppsegent. I tillegg kommer andre komplikasjoner til behandlingen, så som venookklusiv sykdom.

Bruk av enzymbehandling (enzyme replacement therapy - ERT) med α -L-iduronidase mellom diagnosefastsettelse og benmargstransplantasjon har blitt introdusert den siste tiden. De foreløpige resultatene tyder på at slik forbehandling gir klinisk bedring (18-20) vist ved økt respiratorisk funksjon og fysisk kapasitet, samt signifikant redusert hepatosplenomegali og glykosaminoglykanutskillelse i urin (17,21-23). I tillegg er det påvist bedring for de klinisk mest affiserte pasientene med hensyn til søvnapnèsymptomer og bedre evne til skulderfleksjon. Okulære funn blir beskrevet å holde seg stabile hos de fleste med MPS I som får ERT. Imidlertid synes behandlingen ikke å forhindre progresjon av hornhinne- eller papilleforandringer, noe som medfører at pasientene får dårligere syn (24). En studie som har fulgt ERT over 7 år konkluderer med at slik behandling fører til tilbakegang av venstre ventrikkelhypertrofi (25) og innebærer en fordel mht myokardfunksjon. Imidlertid synes det som om hjerteklaffene ikke responderer på ERT. Effekten på koronarkarene er ukjent (25). Recidiv av flere av symptomene er beskrevet ved opphold i ERT (26), i form av hepatomegali, fall i forsert vitalkapasitet og redusert gangdistanse ved 6 minutters test.

ERT er ikke en kurativ behandling, og er ikke vist å ha effekt på alle affiserte organsystemer når irreversible forandringer allerede er utviklet (18,25). Behandlingen beskrives å ha en fordelaktig sikkerhetsprofil (16,21) og være godt tolerert (17). Imidlertid er behandlingen så vidt ny at langtidseffekt av ERT for pasienter med MPS I krever videre forskning. En pasient med Hurler syndrom som er planlagt for benmargstransplantasjon ved RH på nyåret 2009, er den første pasienten i Norge som får slik enzymsubstitusjon.. En håper denne pasienten vil være fysisk bedre rustet til en BMtx enn de foregående norske pasientene med MPS I, ettersom ERT på sikt synes å gi bedre overlevelsestill.

En fersk amerikansk studie der en har fulgt 7 pasienter, har sett på utfall av transplantasjon med et nytt kondisjoneringsregime (27). Dette regimet er beskrevet å være av lavere intensitet, men er høygradig immunosuppressivt og består av alemtuzumab, fludarabine og melphalan. Dette regimet erstatter det kondisjoneringsregimet som har blitt benyttet ved RH, kalt BuCy8. De foreløpige resultatene i denne studien viser at 6 av 7 pasienter har overlevd transplantasjon etter en median oppfølgingstid på 1014 dager. Dette er lovende resultater sett i forhold til de vi

har, men ettersom studien baserer seg på kun 7 pasienter, er videre dokumentasjon nødvendig for å kunne konkludere med hvilken behandlingsmetode som er den beste.

Denne oppgaven er basert på klinisk erfaring fra Rikshospitalet, samt litteratursøk via MedLine. En svakhet ved oppgaven er at den er basert på et relativt lite og retrospektivt tallmateriale, og det derfor er umulig å utføre gode statistiske analyser. En prospektiv studie ville gitt bedre og reproducerbare data, men det er utenfor denne oppgavens intensjon og mulighet.

Konklusjon

MPS I, Hurler syndrom, er en sykdom med autosomal recessiv arvegang som har et naturlig forløp som fører til for tidlig død mellom 5 og 10 års alder. BMtx på et tidlig stadium har vist seg å reversere enkelte sykdomskarakteristika og å forhindre progresjon av andre, samt å forlenge forventet levetid betraktelig. BMtx er imidlertid forbundet med høy morbiditet og mortalitet. En har håp om økt overlevelse ved bruk av enzymsubstitusjonsbehandling, ERT, fra diagnosetidspunkt til BMtx. I tillegg har det blitt aktuelt med mindre toksisk kondisjonering. De pasientene som klarer seg gjennom transplantasjonen har vist seg å ha god prognose mht livskvalitet og funksjonsnivå.

Referanser

1. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, Henslee-Downey J, Trigg ME, Cowan MJ, Sanders J, et al. (1996) Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 87: 4894–4902
2. Wraith JE. Beck M. Lane R. van der Ploeg A. Shapiro E. Xue Y. Kakkis ED. Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidase). [Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Pediatrics*. 120(1):e37-46, 2007 Jul.
3. Peters C. Shapiro EG. Anderson J. Henslee-Downey PJ. Klemperer MR. Cowan MJ. Saunders EF. deAlarcon PA. Twist C. Nachman JB. Hale GA. Harris RE. Rozans MK. Kurtzberg J. Grayson GH. Williams TE. Lenarsky C. Wagner JE. Krivit W. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. [Clinical Trial. Controlled Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Blood*. 91(7):2601-8, 1998 Apr 1.
4. Whitley CB. Belani KG. Chang PN. Summers CG. Blazar BR. Tsai MY. Latchaw RE. Ramsay NK. Kersey JH. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *American Journal of Medical Genetics*. 46(2):209-18, 1993 Apr 15.
5. Tandon V. Williamson JB. Cowie RA. Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). [Journal Article] *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume*. 78(6):938-44, 1996 Nov.

6. Kachur E. Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. [Review] [21 refs] [Case Reports. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Review] *Neurosurgery*. 47(1):223-8; discussion 228-9, 2000 Jul.
7. Hoogerbrugge PM. Brouwer OF. Bordigoni P. Ringden O. Kapaun P. Ortega JJ. O'Meara A. Cornu G. Souillet G. Frappaz D. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. The European Group for Bone Marrow Transplantation.[see comment]. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Lancet*. 345(8962):1398-402, 1995 Jun 3.
8. Brinch L. Praktisk veiledning ved allogen transplantasjon med hematopoietiske stamceller. Seksjon for blodsykdommer, medisinsk avdeling, Rikshospitalet, Oslo. 2001.
9. Ringden O. Groth CG. Erikson A. Backman L. Granqvist S. Mansson JE. Svennerholm L. Long-term follow-up of the first successful bone marrow transplantation in Gaucher disease. [Case Reports. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Transplantation*. 46(1):66-70, 1988 Jul.
10. Gale RP. Sparkes RS. Golde DW. Bone marrow origin of hepatic macrophages (Kupffer cells) in humans. [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Science*. 201(4359):937-8, 1978 Sep 8.
11. Olsen I. Muir H. Smith R. Fensom A. Watt DJ. Direct enzyme transfer from lymphocytes is specific. [Journal Article] *Nature*. 306(5938):75-7, 1983 Nov 3-9.
12. Barranger JA. Marrow transplantation in genetic disease. [Editorial] *New England Journal of Medicine*. 311(25):1629-31, 1984 Dec 20.
13. Malm G. Bondeson ML. von Döbeln U. Månsson JE. Nya möjliga behandlingsmetoder ökar kraven på tidlig diagnostikk. *Läkartidningen* 16(1804-9) vol 99
14. Glomstein A. Store BuCy. BMT-protokoll metabolsk sykdom/immunodefekter. Barnekliviken, Rikshospitalet. 11. 2002
15. Boelens JJ. Wynn RF. O'Meara A. Veys P. Bertrand Y. Souillet G. Wraith JE. Fischer A. Cavazzana-Calvo M. Sykora KW. Sedlacek P. Rovelli A. Uiterwaal CS. Wulffraat N. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. [Journal Article. Multicenter Study] *Bone Marrow Transplantation*. 40(3):225-33, 2007 Aug.
16. Cox-Brinkman J. Boelens JJ. Wraith JE. O'meara A. Veys P. Wijburg FA. Wulffraat N. Wynn RF. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. [Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Bone Marrow Transplantation*. 38(1):17-21, 2006 Jul.
17. Grewal SS. Wynn R. Abdenur JE. Burton BK. Gharib M. Haase C. Hayashi RJ. Shenoy S. Sillence D. Tiller GE. Dudek ME. van Royen-Kerkhof A. Wraith JE. Woodard P. Young GA. Wulffraat N. Whitley CB. Peters C. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. [Clinical Trial. Journal Article] *Genetics in Medicine*. 7(2):143-6, 2005 Feb.
18. Wraith JE. Beck M. Lane R. van der Ploeg A. Shapiro E. Xue Y. Kakkis ED. Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidase). [Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Pediatrics*. 120(1):e37-46, 2007 Jul.
19. Soutar RL. Mercer J. Wraith JE. Impact of 144 weeks of Iaronidase therapy on body functions, endurance and general well-being in a Hurler-Scheie patient. [Case Reports. Journal Article] *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 29(4):590, 2006 Aug.
20. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with Iaronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. [Review] [86 refs] [Journal Article. Review] *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 6(3):489-506, 2005 Mar.
21. Wraith JE. Clarke LA. Beck M. Kolodny EH. Pastores GM. Muenzer J. Rapoport DM. Berger KI. Swiedler SJ. Kakkis ED. Braakman T. Chadbourne E. Walton-Bowen K. Cox GF. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidase).[see comment]. [Clinical Trial. Clinical Trial, Phase III. Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Journal of Pediatrics*. 144(5):581-8, 2004 May.
22. Arora RS. Mercer J. Thornley M. Tylee K. Wraith JE. Enzyme replacement therapy in 12 patients with MPS I-H/S with homozygous p.Leu490Pro mutation. [Journal Article] *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 30(5):821, 2007 Oct.
23. Soni S. Hente M. Breslin N. Hersh J. Whitley C. Cheerva A. Bertolone S. Pre-stem cell transplantation enzyme replacement therapy in Hurler syndrome does not lead to significant antibody formation or delayed recovery of the endogenous enzyme post-transplant: a case report. [Case Reports. Journal Article] *Pediatric Transplantation*. 11(5):563-7, 2007 Aug.
24. Pitz S. Ogun O. Bajbouj M. Arash L. Schulze-Frenking G. Beck M. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience. [Clinical Trial, Phase III. Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Archives of Ophthalmology*. 125(10):1353-6, 2007 Oct.
25. Braunlin EA. Berry JM. Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. [Journal Article. Randomized Controlled Trial] *American Journal of Cardiology*. 98(3):416-8, 2006 Aug 1.

26. Anbu AT. Mercer J. Wraith JE. Effect of discontinuing of laronidase in a patient with mucopolysaccharidosis type I. [Case Reports. Journal Article] *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 29(1):230-1, 2006 Feb.
27. Hansen MD. Filipovich AH. Davies SM. Mehta P. Bleesing J. Jodele S. Hayashi R. Barnes Y. Shenoy S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen. [Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study] *Bone Marrow Transplantation*. 41(4):349-53, 2008 Feb.