

## **Det är hög tid att skapa ett nationellt medicinskt centrum för Morbus Gaucher**

Morbus Gaucher-föreningen bildades hösten 1975 av föräldrar till barn med sjukdomen i Norrbotten och Västerbotten. Föreningen är världens äldsta Gaucher-förening och har fått efterföljare i hela världen. År 2006 ombildades föreningen till en riksförening för alla i Sverige. Föreningens mål är att:

- främja och tillvarata de Gaucher-drabbades intressen beträffande behandling, vård, rehabilitering och social trygghet,
- sprida upplysning om sjukdomen,
- främja forskning,
- skapa förståelse för de Gaucher-drabbades problem.

Föreningen arbetar på olika sätt för att nå dessa mål. Huvudaktiviteter är bevakning av forsknings- och behandlingsresultat, samt informationsspridning. Föreningen har idag (2008) 51 medlemsfamiljer, ungefär 100 personer. Socialstyrelsen uppskattar att det idag finns ca 40-50 patienter med Gauchers sjukdom. Morbus Gaucher-föreningen är ansluten till Riksförbundet Sällsynta diagnoser som är en handikapporganisation där det idag ingår 37 föreningar för sällsynta diagnosgrupper. Sammanlagt ingår ca 9 000 medlemmar. Riksförbundet Sällsynta diagnosers liksom Morbus Gaucher-föreningens viktigaste fråga handlar om att nationella medicinska centra ska upprättas för de olika sällsynta sjukdomarna.

Människor som lever med en sällsynt sjukdom som Morbus Gaucher riskerar att inte få rätt diagnos eller adekvat vård. Sällsyntheten i sig gör att okunskapen om diagnoserna är stor inom hela vårdsektorn. Därför är rikstäckande vård för de sällsynta diagnosgrupperna en förutsättning för:

- ökade möjligheter till tidig och rätt diagnos,
- väl fungerande vård,
- minskat lidande för den enskilde och drabbade familjer.

Vi anser därför att det behövs ett samlat nationellt grepp om vården för personer med Morbus Gaucher. Hur ett sådant nationellt medicinskt centrum ska organiseras, formas, förläggas och finansieras har vi däremot inte tagit ställning till. Som vi ser det finns det många olika sätt att lösa frågan, både konventionella och okonventionella. Genom Morbus Gaucher-föreningens medlemmars samlade erfarenheter har vi dock en god bild av de funktionskrav som bör ställas på ett nationellt medicinskt centrum för Gauchers sjukdom. Det övergripande kravet är att förbättra situationen för de sjukdomsdrabbade och deras familjer. Centrumet ska därför:

- vara uppdaterat om aktuell forskning om sjukdomen,
- bedriva egen forskning om sjukdomen,
- informera lokala vårdgivare, patienter och anhöriga om vårdbehov,
- vara uppdaterat om behandling av Gauchers sjukdom för att kunna ge kvalificerad rådgivning till behandlande patientansvariga läkare,
- följa upp samt utvärdera behandling av samtliga Gaucher-patienter i Sverige,
- vid behov initiera och ge kvalificerade behandlingsinsatser,
- samarbeta med patienter, anhöriga och patientförening för att utveckla verksamheten utifrån de behov som finns och uppstår,
- ha ett livslångt ansvar för patienterna. Det finns ett stort behov av vård och habilitering för dem som lämnar barnsjukvården och överförs till en vuxenvård som i regel har väsentligt mindre kunskap om sjukdomen.

Baserat på Morbus Gauchers komplexitet bör ett medicinskt centrum innehålla experter inom en rad områden, bl.a.:

- genetik,
- fosterdiagnostik,
- genterapi,
- metabola sjukdomar,
- endokrinologi,
- hematologi,
- neurologi (speciellt beträffande epilepsi),
- psykologi,
- osteologi,
- ortopedi,
- radiologi,
- patologi.

Här bör man inventera den kompetens som idag finns och som kan göras tillgänglig för ett centrum. Saknas tillräcklig nationell kompetens bör man även undersöka om kompetens kan fås i utlandet. Det är också viktigt att organisera och bemanna centrumet så att det inte blir alltför beroende av enskilda experter utan kan fortleva på sikt även om någon viktig person lämnar verksamheten. Samtidigt är det mycket viktigt att hitta en drivande verksamhetsledare som verkligen brinner för att utveckla ett nationellt medicinskt centrum och har förmågan att samla andra experter till ett fruktbart utvecklingsarbete.

Behandlingen av Gauchers sjukdom är idag bättre än den någonsin varit tidigare och nya behandlingsmetoder och mediciner är på väg. Behandlingen kan dock förbättras avsevärt, speciellt för de neurologiskt drabbade och för äldre patienter som tidigare fått gå länge utan effektiv behandling. Dessutom är behandlingen fortfarande mycket kostsam. Vi anser att skapandet av ett nationellt medicinskt centrum för Morbus Gaucher skulle innebära möjligheter till stora fördelar för patienter och anhöriga, vårdgivare och forskare samt samhälle. Vård, behandling och forskning skulle kunna bedrivas på ett totalt sett mer effektivt sätt till gagn för alla.

Vi diskuterar gärna frågan med de myndigheter som är berörda av frågan.

För Morbus Gaucher-föreningen 081214

Lars Magnusson, ordförande

070-515 84 33

Bo Johansson, vice ordförande

070-529 17 26

## **Bilaga: Beskrivning av Morbus Gaucher**

(Källa: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/Gauchers+sjukdom.htm>, hämtat 081214)

### **Sjukdom/skada/diagnos**

Gauchers sjukdom, också kallad Morbus Gaucher, orsakas av brist på enzymet glukosylceramidas. Enzymbristen medför att glukosylceramid inte kan brytas ned utan inlagras i kroppen, vilket leder till att olika organ, främst mjälten och levern, skadas. Sjukdomen delas in i tre huvudtyper och svårighetsgraden varierar från svåra symtom redan vid födseln, till mild sjukdom som visar sig först i vuxen ålder.

Gauchers sjukdom räknas till de lysosomala upplagringssjukdomarna. Lysosomer är strukturer i cellen där nedbrytning av olika ämnen sker. I Socialstyrelsens kunskapsdatabas för ovanliga diagnoser finns separata informationsmaterial om flera av dessa sjukdomar.

### **Förekomst**

I Sverige är sjukdomen vanligast i Norrbotten och Västerbotten. Där föddes tidigare 1 av 10 000 barn med sjukdomen, men under senare år har siffran sjunkit. I övriga Sverige föds det färre än 1 barn per 100 000. Det finns cirka 5 personer med sjukdomen per miljon invånare i Sverige, och totalt i landet finns 40-50 personer. Omkring hälften har typ 3 och övriga har typ 1, se närmare under rubriken Symtom.

### **Orsak till sjukdomen/skadan**

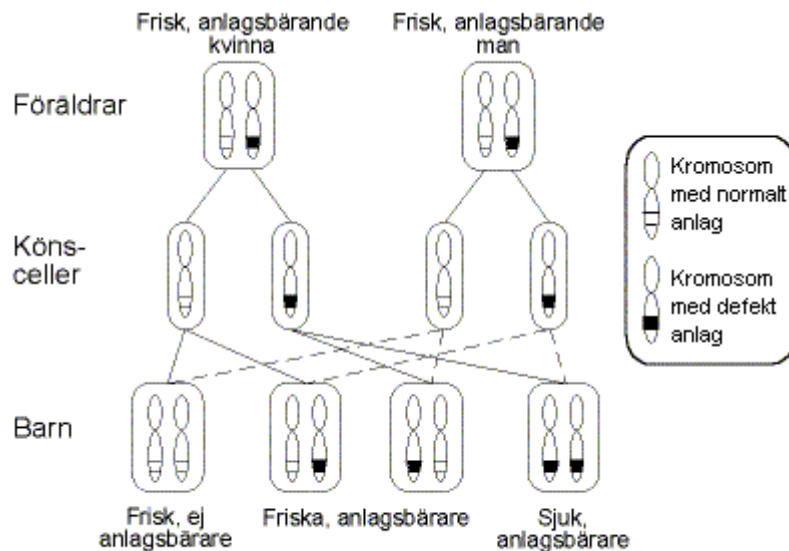
Sjukdomen orsakas av brist på enzymet glukosylceramidas (andra benämningar är glukocerebrosidas, cerebrosid- $\beta$ -glukosidas, E.C. 3.2.1.45). Enzymbristen gör att nedbrytningen av glukosylceramid inte fungerar, utan detta fettliknande ämne inlagras, framför allt i en speciell typ av vita blodkroppar (makrofager). Makrofager fyllda med glukosylceramid kallas Gaucherceller och ansamlas i olika organ i kroppen.

Arvsanlaget (genen) för enzymet sitter på långa armen på kromosom 1 och betecknas GBA. Mer än 300 skador (mutationer) i genen som leder till Gauchers sjukdom har påvisats.

Ibland är det inget fel på enzymet utan i stället saknas ett aktivatorprotein. Detta är ovanligt och ingen i Sverige har diagnostiserats med brist på aktivatorprotein.

### **Ärftlighet**

Gauchers sjukdom ärvs autosomalt recessivt. Vid autosomal recessiv nedärvning är båda föräldrarna friska bärare av en skadad (muterad) gen. Vid varje graviditet med samma föräldrar finns 25 procents risk att barnet får sjukdomen. I 25 procent av fallen får barnet inte sjukdomen och blir inte heller bärare av den skadade genen. I 50 procent av fallen får barnet den skadade genen i enkel uppsättning och blir liksom föräldrarna friskt men bärare av den skadade genen.



Figur: Autosomal recessiv nedärvning

Om en person med en autosomal recessiv sjukdom, som alltså har två skadade gener, får barn med en person som inte är bärare av den skadade genen ärver samtliga barn den skadade genen men får inte sjukdomen. Om en person med en autosomal recessiv sjukdom får barn med en bärare av den skadade genen i enkel uppsättning är det 50 procent risk att barnet får sjukdomen och i 50 procent av fallen blir barnet frisk bärare av den skadade genen.

### Symtom

Sjukdomens svårighetsgrad varierar från svåra symtom redan vid födseln till lindrig sjukdom som visar sig först i vuxen ålder. Variationen i svårighetsgrad beskrivs bäst som en glidande skala utan skarpa gränser mellan de lindrigaste formerna och den svåraste formen, men sjukdomen delas trots detta in i tre huvudtyper:

Typ 1 är internationellt den vanligaste typen, som i första hand drabbar ungdomar och vuxna. Vid denna typ finns inga neurologiska symtom. På grund av inlagringen av glukosylceramid växer lever och mjälte. Den växande mjälten kan anta enorma proportioner och orsaka sekundära förändringar av blodet, som blodbrist (anemi), lågt antal blodplättar (trombocytopeni) och få vita blodkroppar (leukopeni). Mjältinfarkter kan också uppstå.

Inlagring i skelettet leder till missbildning, benbrott och till att delar av skelettvävnaden förstörs (aseptiska bennekroser). Skrumplever (levercirros) som leder till åderbräck i matstrupen (esofagusvaricer), förekommer ibland.

Utan behandling varierar förloppet mycket, från svåra förändringar av blodet och symtom från skelettet redan i barneåren, till att mjälten förstöras utan att ge symtom förrän vid 70-80 års ålder. Skelettskadorna kan leda till rörelsehinder.

Typ 2 eller akut infantil (småbarns-) neuronopatisk (som skadar nervceller) form finns också spridd över hela världen, men är sällsynt. Det är en svår, snabbt fortskridande sjukdom, som ger lever- och mjältförstoring redan under de första levnadsmånaderna. Vid 5-6 månader tillstöter neurologiska symtom från kranialnervskärnorna och de basala ganglierna, till exempel svårigheter att öppna munnen (trismus), inåtskelning (strabism), sprättbågeställning med bakåtböjt huvud, livliga reflexer och symtom från hjärnstammen, som bland annat leder till sväljningssvårigheter. Mat kommer ner i luftvägarna (aspiration), med lunginflammationer som följd. Det förekommer också attacker med kramp i struphuvudet (laryngospasm).

Skadornas utseende och spridning i hjärnan talar för att de delvis har inträffat redan under fosterlivet. De flesta barn dör före ett års ålder.

Typ 3 eller juvenil (ungdoms-) neuronopatisk form är, förutom i norra Sverige, mycket ovanlig. De flesta med typ 3 finns framför allt i Norrbotten och Västerbotten (Norrbottensformen). Flera olika mutationer kan orsaka typ 3, men Norrbottensformen orsakas av en och samma mutation (L444P). Förändringarna av blodet och skadorna i skelettet är desamma som vid typ 1, och också här varierar förloppet mycket.

Neurologiska symtom kan vara svårigheter att snabbt förflytta blicken i sidled (okulär motorisk apraxi), inåtskelning, successivt ökande demens, vissa balanssvårigheter (ataxi), lätt spastisk spänning i benmusklerna samt epilepsi. Tas mjälten bort tidigt tycks det påskynda sjukdomsförloppet och försämra prognosen.

### **Diagnostik**

Diagnosen fastställs utifrån symtomen, främst stor mjälte och lever, och bekräftas genom att brist på enzymet glukosylceramidas påvisas. Standardmetoden är att mäta aktiviteten i lymfocyter (en del av blodets vita celler). Den mycket sällsynta bristen på aktivatorprotein kan dock missas. För att motverka komplikationer och förbättra prognosen är det viktigt att fastställa diagnosen tidigt hos barnen.

Fosterdiagnostik är möjlig. Anlagsbärardiagnostik hos släktingar är också möjlig om mutationen/mutationerna är kända.

### **Behandling/åtgärder**

Det finns ännu inte någon behandling som botar sjukdomen. Insatserna inriktas på att lindra symtomen och kompensera för funktionsnedsättningarna, och anpassas efter personens ålder och livssituation.

Enzymbehandling väljs i första hand. Behandlingen har använts sedan 1992 och innebär att en modifierad form av det enzym som saknas ges i en ven (intravenöst) som dropp under 1-2 timmar, vanligen en gång varannan vecka. Små barn får dropp 1-2 gånger per vecka, åtminstone i början av behandlingen. Enzymbehandling ska ges tidigt i förloppet, innan komplikationer uppstår.

Vid typ 1 (måttlig till svår) har enzymbehandling mycket god effekt mot alla symtom. Enzymbehandling har prövats i några fall av typ 2, utan att förbättra prognosen. Vid typ 3 har enzymbehandling god effekt mot de symtom som är gemensamma med typ 1. Behandlingen tycks bromsa även fortsatt neurologisk försämring vid typ 3, men längre uppföljning behövs för att uttala något säkert om resultaten. Gravida kvinnor och ammande mödrar har utan komplikationer behandlats med enzym.

Substratreduktion är en behandlingsmetod som har börjat användas. Miglustat är en kemisk förening som hämmar enzymet glukosylceramidsyntetas och därigenom minskar bildningen av glukosylceramid i kroppen. Behandlingen med miglustat har visat sig ha effekt på lindrig till måttlig Gauchers sjukdom typ 1. Den lilla kvarstående nedbrytningsförmåga som personer med Gauchers sjukdom typ 1 har räcker för att bryta ned bildat glukosylceramid och förhindra inlagring. Effekten av miglustat kommer långsammare än vid enzymbehandling. Miglustat tas i tablettform dagligen. Behandlingen har nu godkänts för behandling av vuxna med lindrig till måttlig Gauchers sjukdom typ 1, där enzymbehandling av något skäl inte är lämplig. Gravida kvinnor, ammande mödrar och barn behandlas inte med miglustat, eftersom man inte är säker på hur de påverkas av behandlingen. Studier angående effekten av kombinationen enzym och miglustat vid svårare former av Gauchers sjukdom pågår.

Hematopoetisk stamcellstransplantation (benmärgstransplantation) var innan enzymbehandlingen kom den enda effektiva behandlingsmetoden. Den har använts med viss framgång vid typ 3 och svår typ 1. Eftersom enzymbehandlingen visat sig vara effektiv, och benmärgstransplantation innebär risker och komplikationer, så används denna behandling inte längre.

Det finns inga rapporter om att benmärgstransplantation har prövats vid typ 2. Eftersom skadorna på nervsystemet sannolikt skett under fosterlivet och barnen vid diagnos redan uppvisar svåra neurologiska symtom kan man inte förvänta sig någon förbättring genom denna behandling.

Kirurgisk behandling, till exempel operation av höftled och sned rygg (kyfos och skolios), kan bli aktuell.

Att ta bort mjälten (splenektomi) bör undvikas. Om det blir nödvändigt bör endast en del av mjälten tas bort.

Vissa läkemedel mot benskorhet prövas för närvarande för att försöka förebygga komplikationer i skelettet.

Lindriga tugg- och sväljningssvårigheter kan ibland förekomma vid typ 3, och barn med typ 2 har ofta sug- och sväljningssvårigheter. Om tugg- och sväljningssvårigheterna är allvarliga är det nödvändigt att göra en öppning i bukväggen och lägga in en sond till magsäcken, en ”knapp” eller PEG (perkutan endoskopisk gastrotomi), genom vilken man kan ge hela kostbehovet som en balanserad sondvälling.

Vid de svåra formerna, som uppstår hos barn, behövs tidig kontakt med barn- och ungdomshabiliteringen. Habiliteringen har en samlad kompetens med bland annat arbetsterapeut, kurator, läkare, psykolog och sjukgymnast, som kan stimulera och stödja barnets utveckling, och hjälpa till med åtgärder som underlättar det dagliga livet.

Hela familjens behov av psykologiskt och socialt stöd behöver tillgodoses. Kontakt med kurator och psykolog kan ordnas genom exempelvis barn- och ungdomshabiliteringen. Familjen kan också behöva få tillgång till någon form av fungerande avlösning, som personlig assistans eller kontaktfamilj.

Innan det fanns behandling var livslängden förkortad, men om behandling med enzym startas i tid kan många vuxna med lätt till måttlig typ 1 och lindrig typ 3 leva ett liv som andra. Vuxna med svår typ 3 kan, trots behandling, få ökade neurologiska funktionsnedsättningar och behöva stöd av vuxenhabiliteringen.

### **Resurser på riks-/regionnivå**

Barn- och ungdomskliniken, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå har kunskap om symtom och behandling.

Kliniskt kemiska och neurokemiska laboratoriet, avdelningen neurokemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal och Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS), Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge i Stockholm utför enzymdiagnostik, analys av glukosylceramid i plasma och röda blodkroppar (för att styra enzymbehandling) och undersöker de vanligast förekommande mutationerna med DNA-analys.

Avdelningen för klinisk genetik, Norrlands universitetssjukhus i Umeå har kunskap om Norrbottensmutationen L444P.

## **Resurspersoner**

Överläkare Isa Lundström, Barn- och Ungdomskliniken, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå, tel 090-785 00 00, fax 090-785 17 17, e-post [isa.lundstrom@vll.se](mailto:isa.lundstrom@vll.se)

Docent Jan-Eric Månsson, Kliniskt kemiska och neurokemiska laboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal, 431 80 Mölndal, tel 031-343 24 07, fax 031-343 24 26, e-post [jan-eric.mansson@vgregion.se](mailto:jan-eric.mansson@vgregion.se)

Docent Ulrika von Döbeln, CMMS, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm, tel 08-585 800 00.

## **Handikapporganisation/patientförening/motsvarande**

Morbus Gaucher-föreningen, ordförande Lars Magnusson, Akvilejagången 29, 507 52 Borås, tel 033-15 84 33, e-post [lars.em.magnusson@tele2.se](mailto:lars.em.magnusson@tele2.se) Vice ordförande Bo Johansson, e-post [bo.johansson@ltu.se](mailto:bo.johansson@ltu.se), internetadress [www.morbusgaucher.se](http://www.morbusgaucher.se)

Föreningen sänder ut informationsbrev till medlemmarna 4-5 gånger per år och varje år hålls årsmöte. Föreningen förmedlar direktkontakt mellan medlemmarna.

Sällsynta diagnoser, besöksadress Sturegatan 4A, 3 tr, postadress Box 1386, 172 27 Sundbyberg, tel 08-764 49 99, fax 08-546 40 494, texttel 08-546 40 450, e-post [dammert@sallsyntadiagnoser.nu](mailto:dammert@sallsyntadiagnoser.nu),

internetadress [www.sallsyntadiagnoser.nu/](http://www.sallsyntadiagnoser.nu/)

Sällsynta diagnoser är en rikstäckande samarbetsorganisation för föreningar för personer med ovanliga diagnoser. Syftet är att bevaka och ta tillvara dessa gruppers gemensamma intressen.

Morbus Gaucher-föreningen är medlem i European Gaucher Alliance, internetadress [www.EuropeanGaucherAlliance.org](http://www.EuropeanGaucherAlliance.org)

Engelska föreningen - Gauchers Association

internetadress [www.gaucher.org.uk/sources.htm](http://www.gaucher.org.uk/sources.htm)

Här finns uppgifter om till exempel diagnos, behandling, nyheter och länkar till andra länders föreningar.

## **Forskning och utveckling (FoU)**

På flera håll i världen försöker man få fram speciella små molekyler, så kallade chaperones, som kan förbättra den restenzymaktivitet som finns. I bland annat Lund pågår forskning för att försöka få fram fungerande genterapi.

## **Informationsmaterial**

Informationsfoldern Gauchers sjukdom (artikelnr 1996-12-015), som är en kort sammanfattning av informationen i denna databastext, kan utan kostnad beställas från Socialstyrelsens beställningsservice, 120 88 Stockholm, fax 08-779 96 67, e-post [socialstyrelsen@strd.se](mailto:socialstyrelsen@strd.se) eller tel 08-779 96 66. Vid större beställningar tillkommer portokostnad.

## Litteratur

- Aerts JM, Hollak CE, Boot RG, Groener JE, Maas M. Substrate reduction therapy of glucosphingolipid storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 449-456.
- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464-1470.
- Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet* 2006 (E-pub ahead of print).
- Beutler E. Gaucher disease as a paradigm of current issues regarding single gene mutations of humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5384-5390.
- Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, New York, Mc Graw-Hill, 2001; 3635-3668.
- Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Bembi B et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type 1 (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 513-526.
- Erikson A. Gaucher disease - Norrbottnian type, neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand suppl* 1986; 326: 1-42.
- Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Astrom M, Mansson JE. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 312-317.
- Erikson A, Johansson K, Månsson JE, Svennerholm L. Enzyme replacement therapy of infantile Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1993; 24: 237-238.
- Ringdén O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Månsson JE, Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995; 59: 864-870.
- Zimran A (editor). *Bailliere's Clinical Haematology International Practice and Research, Gauchers disease*. London 1997.

## Databasreferenser

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

Internetadress: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM)

Sökord: gaucher disease, type I, gaucher disease, type II, gaucher disease, type III.

GeneReviews (University of Washington). internetadress [www.genetests.org](http://www.genetests.org) (klicka på GeneReviews, sedan Titles)

Sökord: gaucher disease

## Dokumentinformation

Informationscentrum för ovanliga diagnoser har ansvarat för produktion och bearbetning av informationsmaterialet. Den medicinska expert som skrivit underlaget är Anders Eriksson, docent, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. Berörda handikapporganisationer/patientföreningar har getts tillfälle att lämna synpunkter på innehållet i texten.

En särskild expertgrupp för ovanliga diagnoser, knuten till Göteborgs universitet, har granskat och godkänt materialet före publicering.

Publiceringsdatum: 2008-01-09 Version: 4.0Uppdaterad: 14 november 2008