

Framsteg om lysosomala sjukdomar ger hopp om bot och bättring



GUNILLA MALM, docent, sektionen för barnneurologi och habilitering, Barnens sjukhus gunilla.malm@karolinska.se
ULRIKA VON DÖBELN, docent, verksamhetschef, Centrum för medfödda metabola sjukdomar
KARIN NAESS, bitr överläkare,

sektionen för barnneurologi och habilitering, Barnens sjukhus
OLLE RINGDÉN, professor, Centrum för stamcellstransplantation; samtliga Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Lysosomer är små enheter eller organeller, som finns i kroppens alla celler utom i erythrocyter. De beskrevs första gången i slutet av 1950-talet av Christian de Duve, som 1974 erhöll Nobelpriset i fysiologi eller medicin för sin upptäckt. Han beskrev också lysosomernas funktion; huvuduppgiften är att bryta ner kroppens makromolekyler till lågmolekylära föreningar som metaboliseras eller återanvänds i cellernas nysyntes. I lysosomerna finns ett 50-tal olika enzymer, som i sur miljö har förmåga att hydrolysera sammansatta molekyler såsom lipider, glykolipider, glukosaminoglykaner, glykoproteiner m fl. Mutationer i gener som kodar för dessa enzymer eller för lysosomernas transportproteiner orsakar medfödda ämnesomsättningsjukdomar eller »inborn errors of metabolism».

Begreppet lysosomal sjukdom myntas på 1960-talet

Flera sådana sjukdomar beskrevs redan under slutet av 1800-talet och 1900-talets första hälft. De fick oftast namn efter den läkare som först beskrev den kliniska bilden. Begreppet lysosomal sjukdom myntades på 1960-talet av de Duves lärjunge Gerý Hers för de sjukdomar, vars orsak kunde hänföras till defekt fungerande lysosomal enzymer.

De cirka 50 lysosomal sjukdomar som finns beskrivna i dag ärvs huvudsakligen autosomt recessivt, medan ett fåtal ärvs via X-kromosomen [1]. Sjukdomarna är var för sig sällsynta, men sammantagna som sjukdomsgrupp drabbas cirka 1 barn av 5 000 nyfödda [1, 2]. En del av sjukdomarna är vanligare inom vissa geografiska områden i Sverige eller i vissa befolkningsgrupper.

Flera av sjukdomarna debuterar tidigt i livet och leder till död eller svår invaliditet redan under barnaåren. Barnen ter sig från början friska men uppvisar symtom från ett eller flera organ vid olika ålder och med olika hastighet beroende på vilken sjukdom de har. Inom varje enskild sjukdom finns också stora individuella variationer med infantila, juvenila eller adulta former beroende på ålder vid symtomdebut.

FAKTA

De lysosomala sjukdomarna indelas i undergrupper, som i sin tur innehåller ett flertal enskilda sjukdomar [1]

Sjukdomsgrupp	Defekt nedbrytning
<i>Mukopolysackaridoser (MPS):</i> MPS I–VII, MPS IX	Glukosaminoglykaner
<i>Lipidoser:</i> Krabbes sjukdom, meta-kromatisk leukodystrofi, Gauchers sjukdom, Fabrys sjukdom, GM1-gangliosidos GM2-gangliosidos m fl	Sfingomyelin, cerebrosid, gangliosid
<i>Glykoproteinoser:</i> Aspartylglukosaminuri, mannosidos, fukosidos, sialidos, Pompes sjukdom m fl	Glykoproteiner
<i>Multipla enzymdefekter:</i> I-cell-disease, galaktosialidos m fl	Glykoproteiner, lipider, glukosaminoglykaner
Sjukdomsgrupp	Defekt funktion
<i>Lysosomal membrandefekt:</i> Sallas sjukdom, cystinos, Niemann–Pick typ C m fl	Transport (t ex sialinsyra, cystin)
<i>Lipofuscinoser (ceroidlipofuscinoser 1–8), Lamp 2-brist</i>	Defekta membranproteiner

Det finns ett stort antal mutationer beskrivna vid varje sjukdom. Korrelation mellan genotyp och fenotyp ses sällan vid lysosomal sjukdomar, vilket innebär svårigheter att ge en säker prognos i det enskilda fallet baserat på genanalys. Vid alla sjukdomarna kan prenataldiagnostik utföras på efterföljande syskon. Det görs antingen med enzymdiagnostik eller med DNA-analys. Familjen måste dessförinnan ha utretts så att ärftligheten är klarlagd.

Kliniska symtom vid lysosomal sjukdomar

De lysosomal sjukdomarna indelas i undergrupper, som hänförs till den substans som inte kan brytas ner (Fakta). Undergrupperna innehåller i sin tur ett flertal enskilda sjukdomar [1]. Förutom att sjukdomarna har fått egennamn efter den beskrivande läkaren, är de numera också ofta uppkallade efter den enzymbrist som föreligger, t ex mukopolysackaridos I (Hurlers sjukdom) eller α_1 -L-iduronidasbrist.

Flera av de lysosomal sjukdomarna finns beskrivna på Socialstyrelsens webbplats, (<http://www.sos.se/smkh>), där också ungefärligt antal personer med respektive sjukdom i Sverige

SAMMANFATTAT

Lysosomal sjukdomar är sällsynta, ärftliga upplagringsjukdomar, som orsakas av förändringar i lysosomernas enzymatiska funktion. **Sjukdomarna** är progredierande och leder alla till för tidig död eller svår kronisk invaliditet, och de drabbar främst barn och ungdomar. **Sedan 1980-talet** har vissa lysosomal sjukdomar behandlats med hematogen stam-

cellstransplantation för att ersätta det saknade enzymet. Sedan 1990-talet har enzym kunnat framställas och ges som läkemedel. **Djurmodeller** med framställning av knockoutmöss för flera av sjukdomarna har lett till stora möjligheter att testa olika behandlingsmodeller. **Tidig diagnostik** med nyföddhetsscreening och nya terapier är under utveckling.

finns angivet. De sjukdomar som är vanligast i Sverige beskrivs i texten nedan.

Mukopolysackaridoser (MPS). Karakteristiskt vid de flesta MPS-sjukdomar, där glukosaminoglykaner inlagras i olika organ, är grova anletsdrag, kortvuxenhet, skelettpåverkan, ledkontrakturer, hepatosplenomegali och engagemang av CNS med förlust av mentala funktioner samt påverkan på syn och hörsel i olika grad beroende på typ av sjukdom. Vid MPS I, Hurlers sjukdom, överlever barnen sällan 10 års ålder. År 2007 fanns ett 40-tal personer med olika MPS-sjukdomar diagnostiserade i Sverige [3]. Cirka ett barn per år föds med Hurlers sjukdom (Figur 1).

Lipidoser. Vid lipidoserna, där sfingomyelin, gangliosid eller cerebrosid inte bryts ner fullständigt, drabbas framför allt nervsystemet. De viktigaste symtomen är förlust av mentala och motoriska färdigheter, utveckling av pareser, mental retardation, förlust av synen samt epilepsi. Vanligast i Sverige är barnårens tidigt debuterande och snabbt förlöpande Krabbes sjukdom, metakromatisk leukodystrofi (MLD) och Gauchers sjukdom typ III, Norrbottensformen.

Vid Krabbes sjukdom får barnet tilltagande spasticitet från 3–5 månaders ålder och dör inom några år. Vid MLD utvecklas barnet oftast normalt till 14–15 månaders ålder för att därefter snabbt förlora sina färdigheter, få svåra smärtor och sällan överleva 10 års ålder. Uppskattningsvis föds 4 barn per år med Krabbes sjukdom och 2 barn med MLD i Sverige per år. Barnneurologen professor emeritus Bengt Hagberg, Göteborg, gjorde redan på 1960-talet sin klassiska beskrivning av naturalförloppet vid MLD och refereras fortfarande i internationella läroböcker [1].

Fabrys sjukdom ger däremot igenkännbara symtom och identifieras oftast först i vuxen ålder. Vid denna sjukdom drabbas främst kärl, njurar och hjärta och ger tidigt stroke och njurinsufficiens. Ett 40-tal personer finns diagnostiserade i Sverige.

Vid Gauchers sjukdom typ III är hepatosplenomegali oftast den först diagnostiserade avvikelserna, medan hematologiska och cerebrala symtom tillkommer senare. Ett 50-tal personer inkluderande alla typer av Gauchers sjukdom finns diagnostiserade i vårt land.

Glykoproteinoser. Personer med glykoproteinoser kännetecknas av grova anletsdrag, kortvuxenhet, mental retardation och ledstelhet som vid aspartylglukosaminuri (AGU), en sjukdom med finskt ursprung som också finns i Sverige. En annan sjukdom med defekt aktivitet av enzymet α -glukosidas är Pomes sjukdom, glykogenos typ II, som beskrevs av Hers 1961, och som ger en inlagring av glykogen i muskulaturen. Hjärtmuskeln kan bli så svårt drabbad vid den infantila formen att barnet dör i småbarnsåldern, medan sjukdomen i högre åldrar främst ter sig som en progredierande muskelsvaghet. Ett fåtal personer med Pomes sjukdom är diagnostiserade i vårt land.

Lysosomala transportdefekter. Av de lysosomala transportdefekterna är Sallas sjukdom, som uppkallats så efter området Salla i Finland, vanligast i Sverige. Det är en långsamt progredierande sjukdom med ataxi, mental retardation och nära nor-



Figur 1. Pojke med klassisk lysosomal sjukdom, Hurlers sjukdom. Vid 18 månaders ålder genomgick han en hematogen stamcellstransplantation; något år efter transplantationen mårde han bra, och 8 år gammal går han i en vanlig grundskoleklass och är normalutvecklad. Bilderna publiceras med tillstånd från föräldrarna; se även <http://www.lucas.has.it>.

mal livslängd. Cirka ett 30-tal personer finns diagnostiserade i Sverige [4].

Ceroidlipofuscinoser (CLN 1–8) brukar föras till de lysosomala sjukdomarna och indelas i flera undergrupper, med olika debutålder och livslängd. Sjukdomen Spielmeier–Vogt, CLN 3, är vanligast i vårt land med cirka 2–3 barn diagnostiserade varje år. Denna sjukdom drabbar barnen i tidig skolålder och har ett fortskridande förlopp med förlust av syn, mental förmåga och tal samt tilltagande förlamning och epilepsi.

Övriga enskilda lysosomala sjukdomar [1] är betydligt mer sällsynta i vårt land.

Nuvarande diagnostik och framtida diagnostmöjligheter

Den kliniska bilden ska föra tankarna till en lysosomal sjukdom och sedan leda till riktad diagnostik. Urinprov med specifika frågeställningar och/eller enzymanalys i vita blodkroppar eller fibroblaster används för diagnostik av flertalet sjukdomar. Mutationsdiagnostik görs vid vissa sjukdomar för bärarskapsdiagnostik och prenataldiagnostik eller inför ställningstagande till stamcellstransplantation vid vissa sjukdomar. Två laboratorier i landet gör analyserna: Centrum för medfödda metabola sjukdomar vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm, och avdelningen för neurokemi/klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal, Göteborg.

För att tidigt kunna påbörja behandling vid sjukdomar där sådan står till buds pågår på olika håll i världen forskning för att identifiera barn med lysosomala sjukdomar redan under neonatalperioden. I USA och Österrike pågår pilotprojekt med neonatal screening för diagnostik av bl a Krabbes sjukdom [Olaf Bodamer, Wien, pers medd, 2008]. Enzymaktiviteter, enzymproteiner eller upplagringsprodukter som kan påvisas på filtrerprover i PKU-provet undersöks med olika tekniker med

målsättningen att utveckla metoder som lämpar sig för mass-screening av nyfödda [5, 6].

Nuvarande behandling och framtida behandlingsmöjligheter

Behandlingsprinciperna vid de lysosomala sjukdomar som beror på ett defekt enzym är följande:

- Det saknade enzymet tillförs genom
 - stamcellstransplantation
 - genterapi
 - enzymrestitutionsterapi.
- Biosyntesen av de substanser som upplagras patologiskt reduceras genom substratreduktionsterapi.
- Det enzym som finns aktiveras genom tillförsel av små molekyler, s k chaperoner.

Djurmodeller med framställning av knockoutmöss för flera av de olika sjukdomarna har lett till stora möjligheter att testa olika behandlingsmodeller [1].

Behandling genom att det saknade enzymet tillförs

Stamcellstransplantation. Sedan början av 1980-talet har hematogen stamcellstransplantation använts för att behandla olika medfödda ämnesomsättningssjukdomar, framför allt de lysosomala och peroxisomala sjukdomarna [7-10]. Målsättningen har varit att bota eller bromsa den aktuella sjukdomens progredierande förlopp. Vid stamcellstransplantation ersätts mottagarens egna blodbildande celler med donatorns. De nya friska donatorcellerna i benmärgen kommer att producera det lösliga lysosomala enzym som saknas hos mottagaren.

Mottagarens egna benmärgsceller måste först slås ut med hjälp av cellgifter. Donatorns vävnadstyp måste också vara så lik mottagarens som möjligt. Det lysosomala enzymet transporteras till kroppens olika organ via blodet eller via makrofager (Kupfferceller och mikroglia). Mikroglia passerar blod-hjärnbarriären och kan producera enzym i hjärnan, om än i tämligen liten mängd [11].

Navelsträngsblod som stamcellskälla i stället för benmärg har också alltmer börjat användas under senare år för att behandla ärftliga ämnesomsättningssjukdomar hos små barn [12, 13]. Man kan snabbare få fram en donator med denna metodik. Mortaliteten är lägre och risken för chimerism (blandning av donator- och mottagarceller) är låg [12, 13]. Navelsträngsblodet innehåller också mera ursprungliga stamceller än benmärg, vilket ger en teoretisk möjlighet att få större effekt på t ex skelett- och myelinbildning [14, 15]. Nackdelen är att dosen navelsträngsblodceller är liten, särskilt om man behöver göra en retransplantation.

Vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm, har 71 patienter behandlats med transplantation för olika ämnesomsättningssjukdomar under en 20-årsperiod. Den transplantationsrelaterade mortaliteten vid metabola sjukdomar har successivt sjunkit under det senaste decenniet [15]. Används HLA-identiska syskon som givare är dödligheten i transplantationskomplikationer mycket låg, med HLA-identisk obesläktad givare är den cirka 10 procent.

Genom långtidsuppföljningar i samlade material från databaser och större centrum i USA har man under de 25 år som transplantationer använts kunnat få en bra uppfattning om behandlingseffekten vid olika lysosomala sjukdomar [10, 13]. Varje sjukdom måste utvärderas för sig. Man måste ha kännedom såväl om naturalförloppet, dvs om det är en långsamt eller snabbt förlöpande sjukdomsvariant, som om sjukdomsstadiet när transplantationen utfördes. Utvärderingarna har också gjorts med hänsyn till andra faktorer som kunnat påverka slut-



»Vilka av de olika behandlingsalternativen man ska välja i framtiden kommer inte att vara alldeles enkelt att avgöra.«

resultatet: transplantationskomplikationer, chimerism och transplantat kontra värd-reaktioner (mottagarreaktion mot givarceller och vävnader).

Uppföljningarna inkluderar bl a livskvalitet, mental och motorisk utveckling, organstorlek, effekter på syn och hörsel, enzymhalt i blod och utsöndring av lysosomal substans i urinen och ibland i cerebrospinalvätskan [13]. Totalt i världen har cirka 400 barn med Hurlers sjukdom eller MPS typ I transplanterats, och rekommendationerna är att stamcellstransplantera före 18–24 månaders ålder [10, 12–13, 16–18].

Färre transplantationer har gjorts vid andra lysosomala sjukdomar, men man anser sig ändå kunna rekommendera navelsträngsblodtransplantation vid infantil form av Krabbes sjukdom utförd före 40 dagars ålder [19]. Detta är ett av skälen till pilotförsök med neonatal screening vid detta sjukdomstillstånd i USA. Vid MPS VI, juvenila och adulta former av MLD och Krabbes sjukdom, mannosidos, Niemann–Picks sjukdom typ A och B samt aspartylglukosaminuri rekommenderas också transplantation från vissa centrum, men med mindre övertygande bevis om effekt, eftersom uppföljningarna är färre [18–20].

Senare års framsteg med mesenkymal stamcellstransplantation har också väckt hopp om att i framtiden kunna påverka de vävnader i kroppen där stamcellstransplantation inte har tillräckligt bra effekt och där mesenkymala stamceller skulle kunna användas för att optimera resultatet [14], eftersom de mesenkymala stamcellerna är pluripotenta med förmåga att differentiera till olika celltyper. Problem med mesenkymala stamcellers överlevnad hos mottagaren kvarstår dock ännu så länge [14]. Försök att ge mesenkymala stamceller har gjorts vid exempelvis Hurlers sjukdom och MLD [21].

Genterapi. Utveckling av genterapi pågår för flera olika sjukdomar. Djurmodeller med knockoutmöss har varit oerhört viktiga för att föra forskningen framåt. Genterapiförsök var under en lång följd av år en besvikelse, men har under senare år givit lyckade resultat i djurförsök med adenovirus eller retrovirus som vektorer [22].

Enzymterapi. Enzymrestitutionsterapi framställdes och har sedan början av 1990-talet använts för behandling av Gauchers sjukdom. Enzymterapi används sedan dess som behandling i Sverige för Gauchers sjukdom typ III, där transplantation tidigare var den enda möjliga behandlingen [23]. Jämförande långtidsstudier av transplanterade visavi enzymbehandlade patienter saknas dock.

Den läkemedelstekniska utvecklingen och Europarådets rekommendation om satsning på sär läkemedel år 1999 har också bidragit till att flera enzymläkemedel tagits fram och blivit tillgängliga för behandling av lysosomala sjukdomar. Exempel på detta är enzymterapi för Pompes sjukdom, Fabrys sjukdom och sent debuterande MPS I, MPS II och MPS VI. Läkemedelsstudier av enzymbehandling vid MLD, MPS IV och MPS III A pågår.

Gemensamt för läkemedlen för enzymterapi är att de ges intravenöst var eller varannan vecka, men att enzymerna inte kan passera blod–hjärnbarriären. Biverkningar är ovanliga och främst av immunologisk karaktär. Läkemedlen är dyra. För att

komma åt CNS med enzymbehandling pågår försök med intratekala infusioner vid några av sjukdomarna.

Substratreduktionsbehandling

Metoder för att hämma syntesen av de makromolekyler som inte kan brytas ned vid en viss enzymdefekt håller på att utvecklas. Sådan behandling används bl a för Gauchers sjukdom, där också CNS-effekt har rapporterats [24].

Enzymaktivering

En av de små molekyler som används för att minska syntes av upplagrat substrat, N-butyldeoxinorijimycin, har visat sig kunna stabilisera den tredimensionella enzymstrukturen (verka som en chaperon). Det defekta enzymet degraderas då inte lika snabbt och kan tas upp i lysosomen och därmed utöva en viss aktivitet. En rad andra substratanaloger som också binder till det lysosomala enzymets aktiva »site« och stabiliserar enzymstrukturen prövas nu för olika sjukdomar i musmodeller och i fibroblastkulturer [20].

Val av behandlingsalternativ

Vilka av de olika behandlingsalternativen man ska välja i framtiden kommer inte att vara alldeles enkelt att avgöra. För flera av sjukdomarna med långsamt förlopp krävs minst ett eller ett par decennier för att effekten seriöst ska kunna utvärderas, vilket delvis gjorts vid stamcellstransplantationer. Samma tid för uppföljning gäller också för övriga behandlingsmetoder som enzymterapi och genterapi. För en del sjukdomar där CNS-engagemanget är mest framträdande är det viktigast och mest önskvärt att få lysosomalt enzym att på olika sätt passera blod–hjärnbarriären.

Vi vet inte heller om tidigt utförd stamcellstransplantation efter neonatal screening och diagnostik kan påverka sjukdomsförloppet vid sådana sjukdomar där vi i dag anser att det inte är lönsamt transplantera, t ex vid seninfantil MLD, MPS II eller III. Vi vet inte heller om enzymbehandling tidigt insatt efter neonatal screening kan ha effekt på CNS eller om enzymläkemedel med ny teknik kan passera blod–hjärnbarriären. Också gentekniken utvecklas och behöver utvärderas under tillräckligt lång tidsperiod, liksom substratreduktionsbehandling.

Besluten om huruvida man ska välja stamcellstransplantation med viss liten mortalitetsrisk eller veckovis, livslång behandling med enzym är svåra att fatta, även utan ekonomiska hänsyn.

För att kunna fatta beslut om behandling, med hänsyn tagen till både samhällsekonomi och patientnyttan, är det nödvändigt med samlad kunskap och praktisk erfarenhet av de olika sjukdomarna och deras kliniska förlopp i ett fåtal specialistteam vid ett fåtal specialistcentrum i vårt land. Samverkan med internationell expertis är både önskvärd och nödvändig kring dessa ovanliga sjukdomar i vårt lilla land för att utvärdera olika behandlingsmetoder i gemensamma databaser och för att optimera forskningsresurser.

Det finns också en internationell paraplyorganisation för »LSD-disorders« med medverkan av patientföreningar, forskare och kliniskt verksamma läkare, som försöker bidra till ökad kunskap om dessa sjukdomar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Lysosomal disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. Mc Graw-Hill: New York; 2001. p. 3371-877.
2. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child*. 2006;91(11):896-9.
3. Malm G, Lund AM, Månsson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr*. In press. 2008 Aug 4. [Epub ahead of print.]
4. Erikson A, Aula N, Aula P, Månsson JE. Free sialic acid storage (Salla) disease in Sweden. *Acta Paediatr*. 2002;91:1324-7.
5. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab*. 2006;88(4):307-14.
6. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29(2-3):397-404.
7. Hobbs JR. Bone marrow transplantation for inborn errors. *Lancet*. 1981;2(8249):735-9.
8. Groth CG, Ringdén O. Transplantation in relation to the treatment of inherited disease. *Transplantation*. 1984;38:319-27.
9. Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, Ringden O, Kapaun P, Ortega JJ, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. The European Group for Bone Marrow Transplantation. *Lancet*. 1995;345(8962): 1398-402.
10. Peters C. Hematopoietic cell transplantation for storage diseases. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2004. p. 1455-70.
11. Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, Lockman LA. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant*. 1995;4 (4):385-92.
12. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szaboles P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1960-9.
13. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:413-20.
14. Le Blanc K, Ringdén O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in haematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:321-34.
15. Ringdén O, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L, Mattsson J, Aschan J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metabolic disorders, a single-center experience. *Transplantation*. 2006;81 (5):718-25.
16. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):225-33.
17. Malm G, Gustafsson B, Berglund G, Lindström M, Naess K, Borgström B, et al. Outcome in six children with mucopolysaccharidosis type IH, hurler syndrome, after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Acta Paediatr*. 2008;97(8): 1108-12.
18. Peters C, Steward CG; National Marrow Donor Program; International Bone Marrow Transplant Registry; Working Party on Inborn Errors, European Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31 (4):229-39.
19. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *New Engl J Med*. 2005;352:2069-81.
20. Malm G, Månsson JE, Winiarski J, Mosskin M, Ringdén O. Five years follow-up of two siblings with aspartylglucosaminuria (AGU) undergoing allogeneic stem cell transplantation (ASCT) from unrelated donors. *Transplantation*. 2004;78(3):415-9.

**Prenumerera
på Läkartidningen**

Ring 08-790 33 41

Utmanande saklig **Läkartidningen**