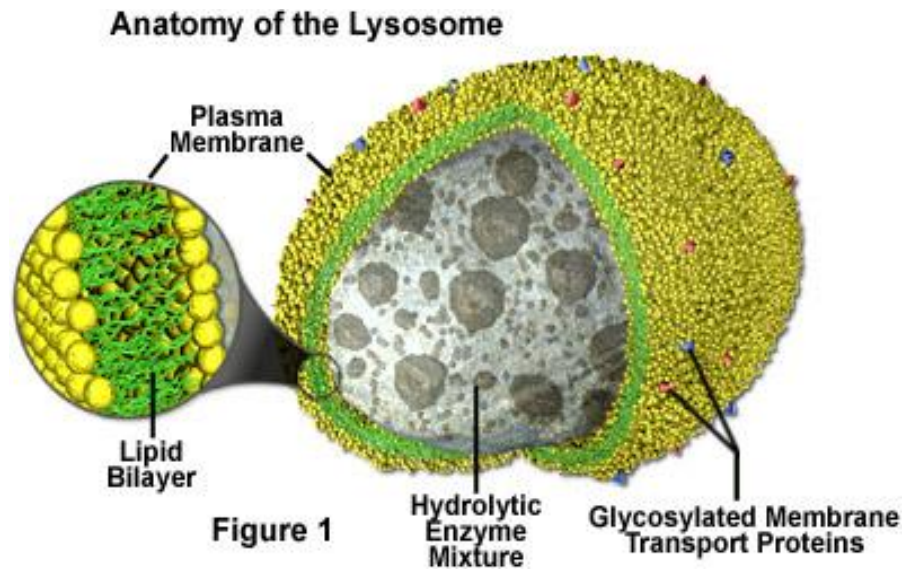


Lysosomale lagrings sykdommer presentert v/kasuistikk og pasientforløp



Presentasjon av Silje Tessem,
Habiliteringsavdelingen UNN Tromsø

Kasuistikk

- Pasient er 31 år gammel. Moderat psykisk utviklingshemming grunnet medfødt alfa-mannosidose, som er en progredierende metabolsk sykdom.
- Har hatt funksjonstap i løpet av årene, dette gjelder både på kognitivt nivå og motoriske ferdigheter.
- Pasienten har hatt årlige psykotiske gjennombrudd.
- Foreldre jobber begge innen helsevesenet, og har måtte funnet ut det meste selv mtp medisinerings med mer.
- Omsorgstjenesten uttrykker behov for veiledning, og det ønskes ny vurdering angående medisinbruk ifht det psykiatriske symptombildet.

Pasientforløp v/Hab.avdelingen

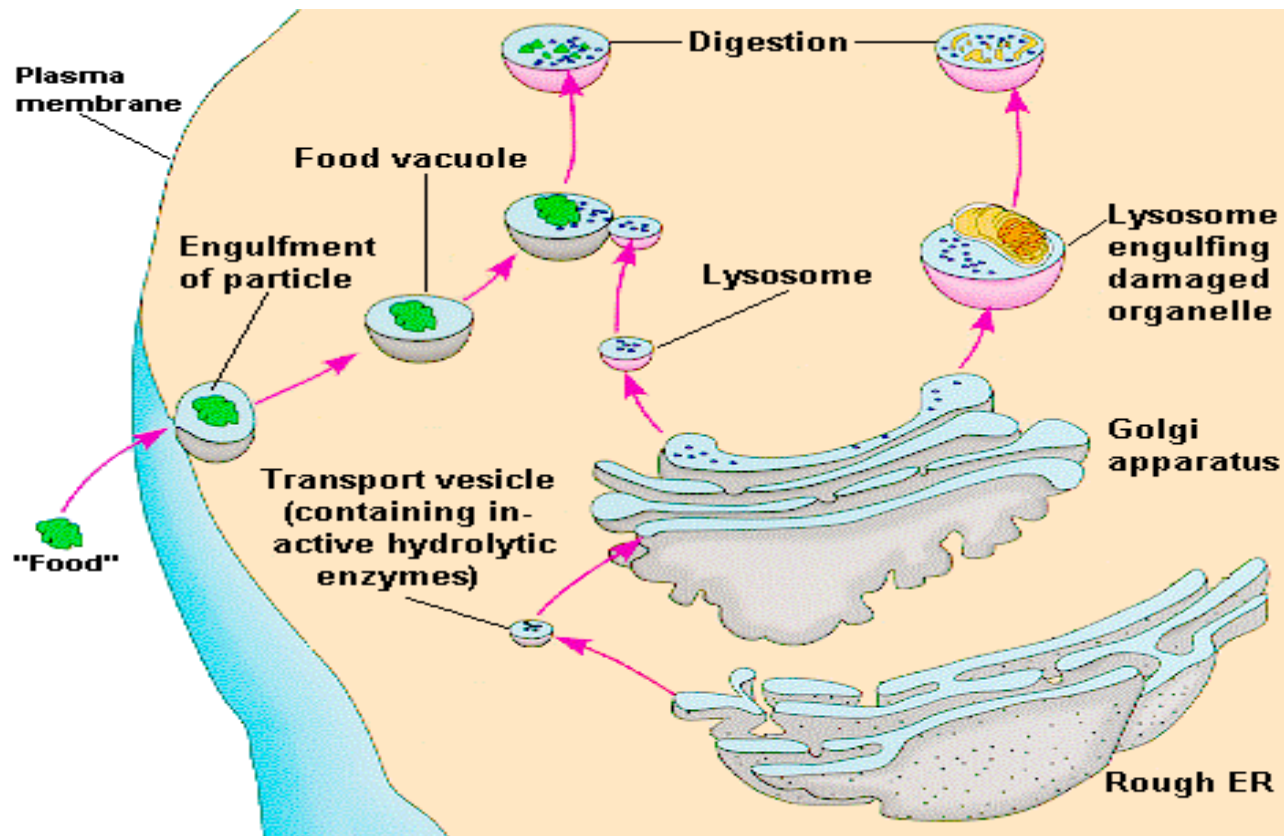
- Kartlegging
- Kognitiv evneutredning
- Tilbakemeldingsmøte
- Medisinsk undersøkelse
- Samarbeidsmøte vedrørende medisinerings
- Veiledning
- Oppfølging

Gjennomgang av journal

- Født i 1983
 - Fikk diagnosen hydrocephalus da hun var 9 måneder gammel, og har siden hatt behov for shunting.
 - Hyppige infeksjoner med særlig otitis media og øvre samt nedre luftveisinfeksjoner
 - Manglende språkutvikling
 - Dysmorfe trekk
 - Redusert syn
 - Redusert hørsel
 - Ataksi og muskulær hypotoni
 - Psykisk utviklingshemming
 - Skjelettforandringer
 - Årlige psykotiske gjennombrudd
-
- I -89 ble det konstatert alfa-mannosidose basert på manglende enzymaktivitet i leukocytter.

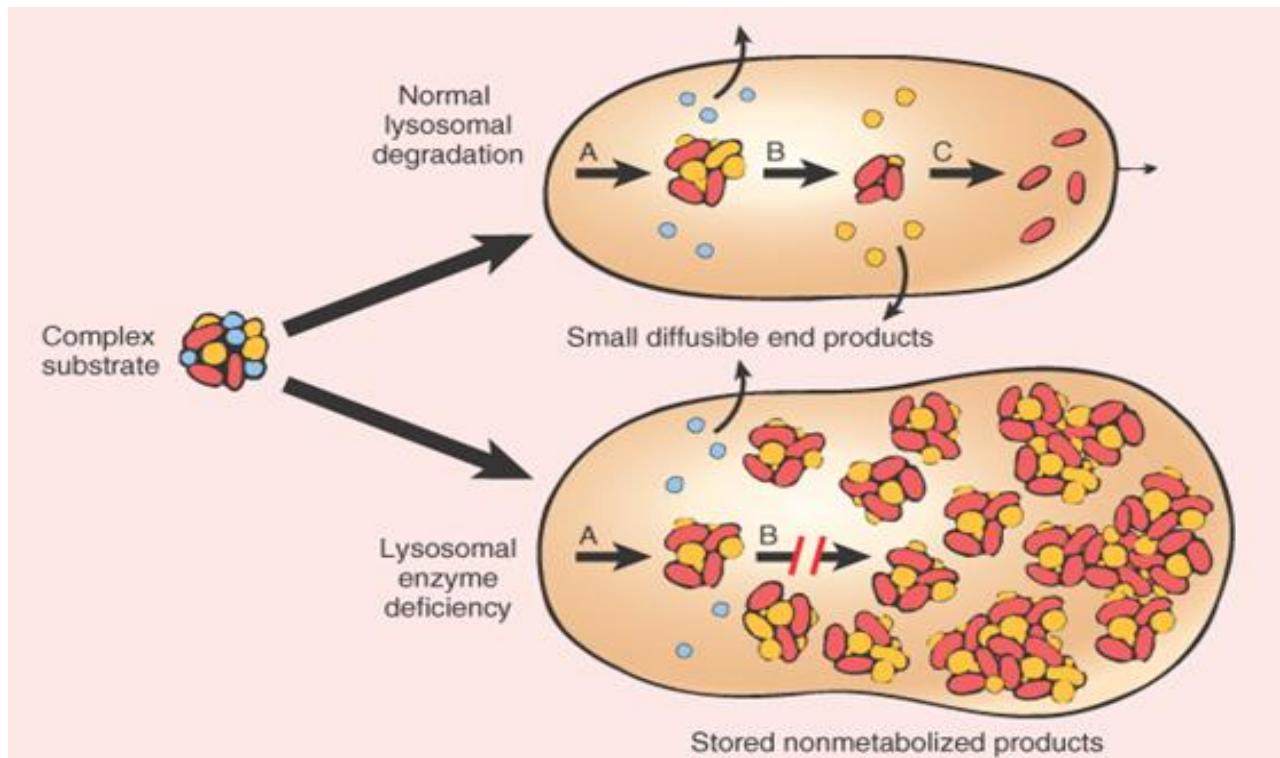
Lysosomale lagrings sykdommer

- Lysosom = Membrankledd, enzymholdig vesikkel i cellens cytoplasma, som fungerer som nedbrytningsystem for materiale som tas opp i cellen eller for eget cellemateriale.



Lysosomale lagrings sykdommer

- Skyldes en feil ved en eller flere av enzymene som finnes i cellenes lysosomer. Dette resulterer i en progressiv akkumulering av substratet for det defekte enzymet.



Lysosomale lagringssykdommer

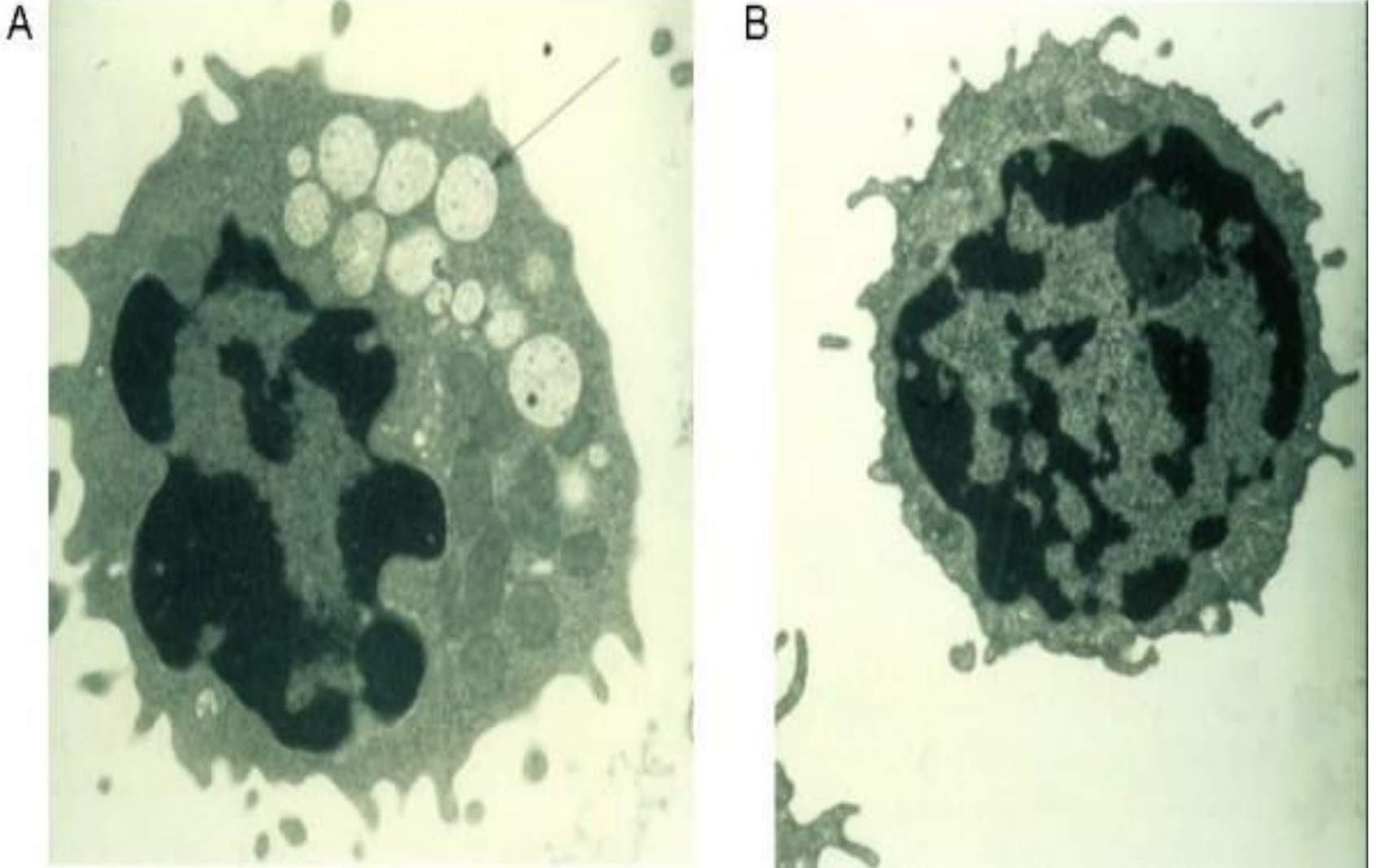
- Den kliniske manifestasjonen varierer, men felles for mange lysosomale lagringssykdommer er: *skjelettmisdannelser, organmegali, svikt i sentralnervesystemet og dysmorfe trekk.*
- Alvorlighetsgraden og alderen der symptomene begynner å opptre, varierer kraftig fra person til person.

Alfa-mannosidose

- Er en autosomal recessiv arvelig lysosomal lagringssykdom karakterisert av immunsvikt, ansikt-og skjelett abnormaliteter, hørselstap og nedsatt intellekt.
- Opptrer med hyppighet på ca 1 av 500 000 levende fødte.
- Barna fremstår ofte som normal ved fødsel, men tilstanden forverres så gradvis.

Patofysiologi

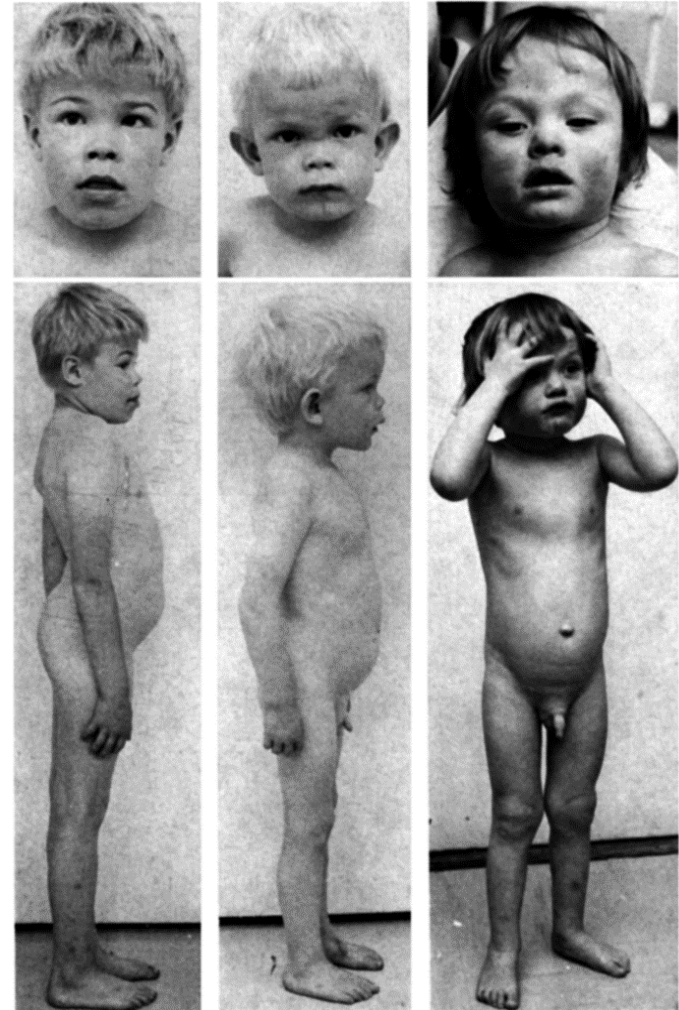
- Skyldes et defekt alfa-mannosidase enzym, som normalt bidrar i nedbrytningen av komplekse sukke fra glykoproteiner i lysosomet. Dette fører til at sukker hoper opp og forstyrrer cellefunksjonen.
- Enzymer med noe rest-funksjon fører til en mildere versjon av sykdommen.
- Sykdommen er progredierende, og klassifiseres som type I-III basert på alvorlighetsgrad.



Elektron mikrograf av en vakuolisert lymfocytt hos en pasient med mannosidose (A) sammenlignet med en lymfocytt fra en normal kontroll (B). Malm, med tillatelse.

Symptomer ved alfa-mannosidose

- Ansiktstrekk
- Skjelett abnormaliteter
- Hørselstap
- Okulære endringer
- Mental retardasjon
- Forstyrrelse av motoriske funksjoner
- Psykiatrisk lidelse
- Immunsvikt og autoimmunitet
- Nyre-og hjertekomplikasjoner



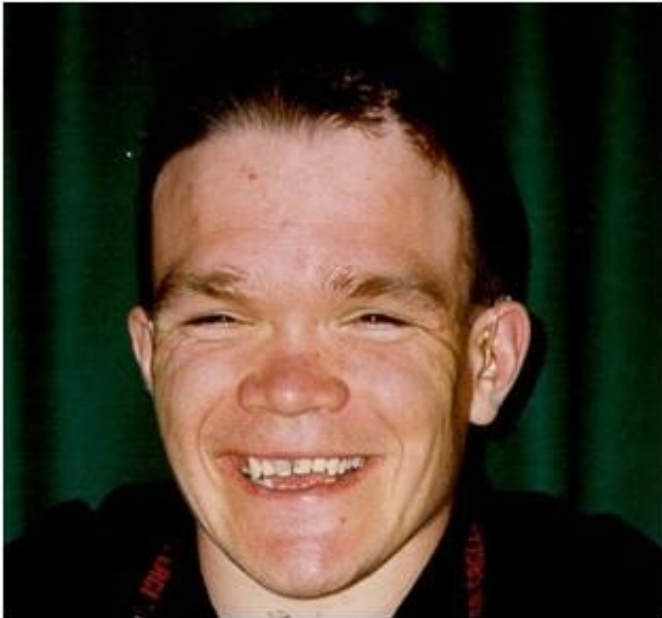
A



B



C



Ansiktstrekk ved alfa-mannosidose. A. Tvillinger 18 måneder gamle. Legg merke til økt hodeomkrets, kort nakke, sadelnese og fremtredende panne. B. Samme tvillinger 8 år gamle. Legg merke til lett muskelatrofi i hender. C. Mann, 27 år gammel. Legg merke til høreapparatet. (Malm, med tillatelse)

- Vanligst er scoliose og deformasjon av sternum. Disse forandringene er tilstede ved fødsel.
- Genu valgum er vanlig, og de fleste vil utvikle coxartrose og gonartrose.

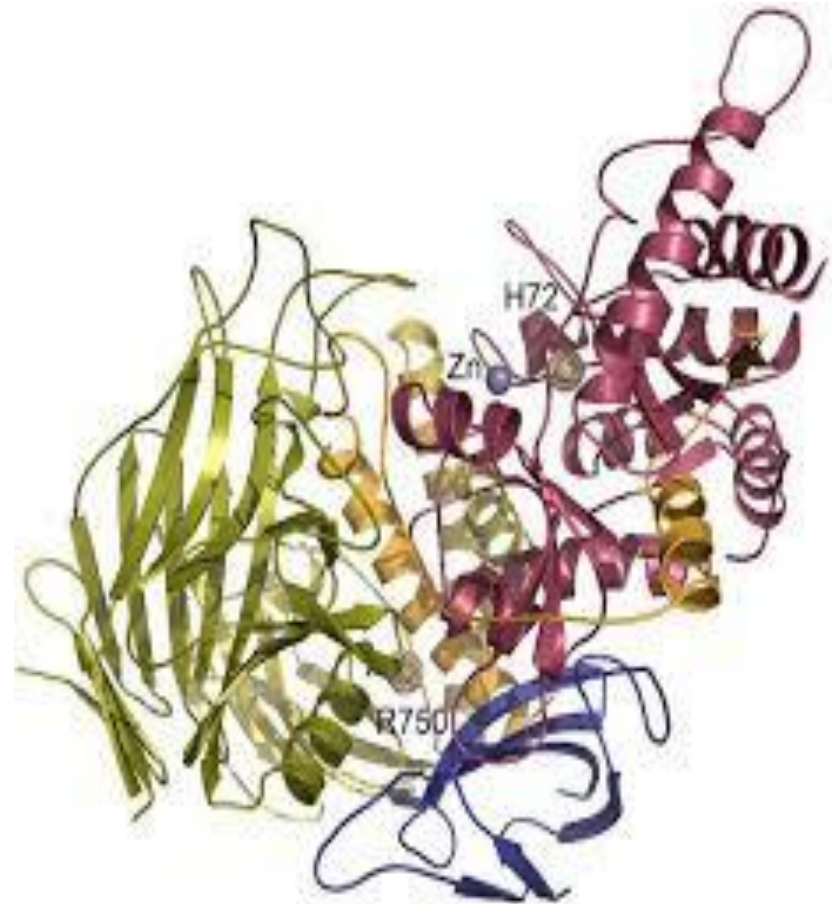
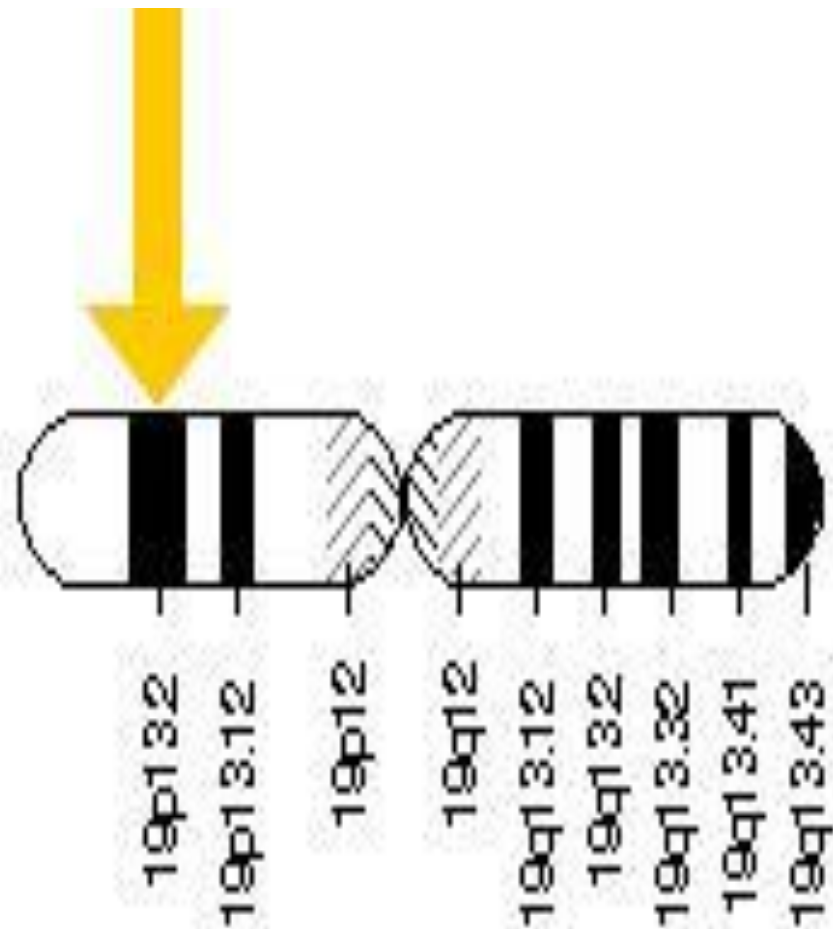
A



B



- Radiografi av kyfoskoliose før og etter ortopedisk korreksjon.



Alfa-mannosidose skyldes en mutasjon i MAN2B1 genen som koder for enzymet lysosomal alfa mannosidase (LAMAN). Enzymet metaboliserer normalt visse glykoproteiner.

MAN2B1 genen er lokalisert på den korte (p) armen til kromosom 19.

På figuren til høyre ses den 3-dimensjonale strukturen til lysosomal alfa-mannosidase.

MAN2B1

- Alfa-mannosidose-genet ble første gang karakterisert ved Universitetet i Tromsø. Forskningsgruppa v/Dag Malm, Øyvind Nilssen og Ole K Tollersrud har også bidratt til å beskrive dette enzymets struktur og levert enzym til terapiforsøk i dyremodell.
- Nå samarbeides det med forskere fra ulike land i Europa, og kliniske utprøvinger kan resultere i en behandling for sykdommen i fremtiden.
- Hos barn tror man behandling vil kunne bedre den mentale utviklingen, mens hos eldre pasienter er det først og fremst snakk om å lette symptomer knyttet til beinsykdom og immunsvikt.

EU-prosjekter 2001 - 2014



EURAMAN: "A systematic and multidisciplinary approach towards the understanding and therapy of the inborn lysosomal storage disease alpha-mannosidosis".

2001-2004 FP4



2006-2009 FP6

HUEMAN

" Towards The Development Of An Effective Enzyme Replacement Therapy For Human Alpha-Mannosidosis".



2010-2014 FP7

CLINICAL DEVELOPMENT OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN ALPHA MANNOSIDOSIS PATIENTS USING RECOMBINANT HUMAN ENZYME

Diagnose og testing

- **Perifert blodutstryk**
- **Oligosakkarider i urin**
- **Alfa-mannosidose aktivitet:** Måling av alfa-mannosidose aktivitet i leukocytter eller andre kjerneholdige celler.
- **Genetisk testing:** Identifikasjon av sykdom og mutasjoner skjer fra DNA til perifere blodceller (PCR, amplifikasjon og DNA sekvensering). Genetisk veiledning bør tilbys for informasjon/veiledning samt deteksjon av bærere.
- Differensialdiagnoser er hovedsakelig andre lysosomale lagringssykdommer, som eksempelvis mucopolysakkaridosene.

Behandling

- Ingen behandling har vist seg å kunne helbrede mannosidose.
- Noen pasienter har blitt behandlet med stamcelletransplantasjon som stopper sykdomsutviklingen. Elegant, men potensielt alvorlig.
- Enzymerstatningsterapi (ERT) er under utprøving. Ved enkelte sykdommer som mangler et bestemt protein, kan dette tilføres utenfra.

Behandling

- Viktig å forhindre komplikasjoner og optimalisere livskvalitet! Være i forkant.
 - Årlige kontroller (spesialister i øyne, ØNH, hørselstesting, undersøkelse av skjelett, tannstatus)
 - Lindrende behandling mot plager og funksjonssvikt
 - Liberal bruk av antibiotika ved infeksjoner
 - Trommehinnedren ved kroniske plager fra mellomøret
 - Smerter i ledd og rygg: spesielle tiltak, fysio, ortopedisk behandling
 - Hydrocephalus: shunt
 - Nevropsykologisk utredning
 - Logoped må koples inn på tidlig stadium. Tegnspråk, høreapparat, rullestol, tilrettelegging av det fysiske miljøet

Oppsummering

- *Hva er lysosomale lagringssykdommer, eksemplifisert med alfa-mannosidose?*
- *Hva har det å si for pasientens utvikling?*
- *Hvorfor skal vi vite noe om dette?*

Oppsummering

- *Hva er lysosomale lagrings sykdommer, eksemplifisert med alfa-mannosidose?*
 - *Alvorlig, progredierende metabolsk sykdom, gir en rekke kliniske manifestasjoner, arvelig, sjelden*
- *Hva har det å si for pasientens utvikling?*
- *Hvorfor skal vi vite noe om dette?*

Oppsummering

- *Hva er lysosomale lagrings sykdommer, eksemplifisert med alfa-mannosidose?*
 - *Alvorlig, progredierende metabolsk sykdom, gir en rekke kliniske manifestasjoner, arvelig, sjelden*
- *Hva har det å si for pasientens utvikling?*
 - *Gir gradvis funksjonstap, både på kognitivt nivå og motoriske ferdigheter, stor komorbiditet med involvering av mange ulike medisinske spesialiteter og andre samarbeidspartnere*
- *Hvorfor skal vi vite noe om dette?*

Oppsummering

- *Hva er lysosomale lagrings sykdommer, eksemplifisert med alfa-mannosidose?*
 - *Alvorlig, progredierende metabolsk sykdom, gir en rekke kliniske manifestasjoner, arvelig, sjelden*
- *Hva har det å si for pasientens utvikling?*
 - *Gir gradvis funksjonstap, både på kognitivt nivå og motoriske ferdigheter, stor komorbiditet med involvering av mange ulike medisinske spesialiteter og andre samarbeidspartnere*
- *Hvorfor skal vi vite noe om dette?*
 - *Krever godt habiliteringsarbeid med høy grad av tverrfaglighet, kartlegginger, utredning, veiledning, det stilles krav og forventninger til oss i spesialisthelsetjenesten, aktuell forskning, må tenke langsiktig og være i forkant av hendelser*