αmann REVEAL

Proyecto αmann-REVEAL:

Identificación de casos no diagnosticados de **alfa-manosidosis**

Dra. Belén Pérez

Jefe de Genética del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM)

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras U746- CIBERER

Universidad Autónoma de Madrid

Dra. Mercedes Gil Campos

Prof. Titular de Pediatría. Universidad de Córdoba

Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Reina Sofía de Córdoba

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica

Ciberobn

CEDEM

IMIBIC INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA

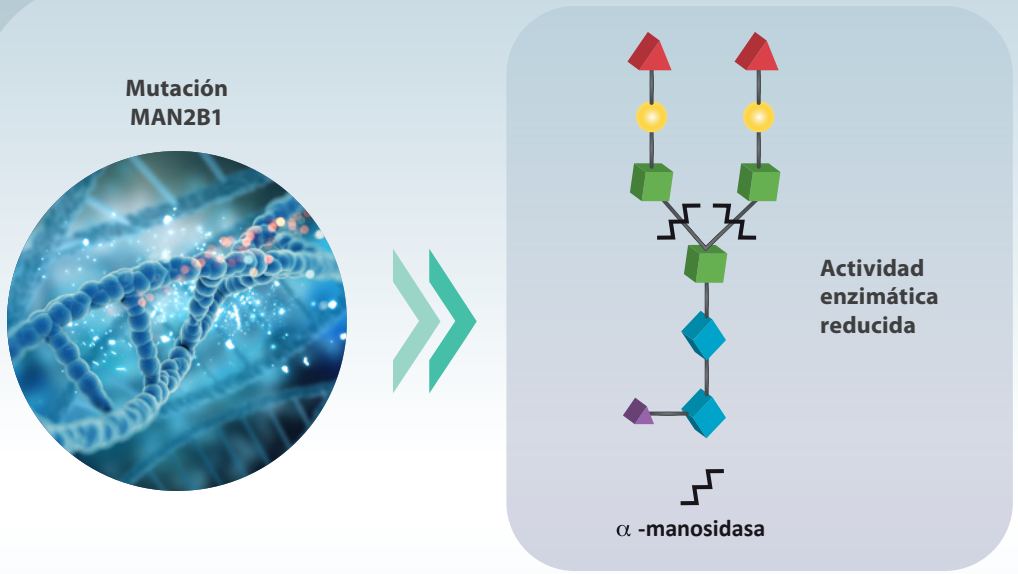
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Con la colaboración de:

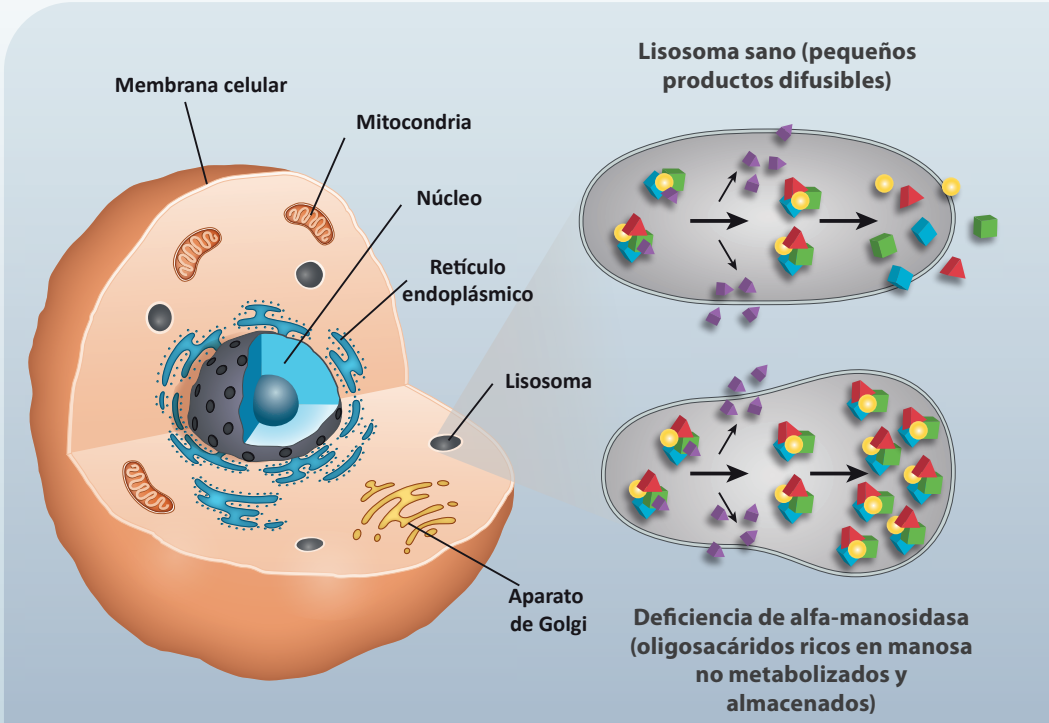
Chiesi Global Rare Diseases

¿Qué es la alfa-manosidosis?

La **alfa-manosidosis** es un trastorno de almacenamiento lisosomal poco frecuente causado por una **deficiencia de la enzima alfa-manosidasa,** que provoca una acumulación tóxica y progresiva de oligosacáridos ricos en manosa no digeridos en todos los tejidos, resultando en una reducción del funcionamiento celular y apoptosis[1,2]



- La alfa-manosidosis es causada por una mutación en el gen MAN2B1, ubicado en el cromosoma 19 , que codifica la α-manosidasa lisosomal, por lo que se traduce en una deficiencia de esta enzima.[3,4]
- En los últimos 10 años, se han identificado 125 mutaciones diferentes del gen MAN2B1 causantes de enfermedad.[3]
- La mutación *missense* c.2248C>T (p.R750W) está presente en >30 % de los pacientes con alfa-manosidosis de la UE.[4]
- Estas mutaciones resultan en defectos estructurales en el plegamiento de la enzima, lesiones en el sitio activo, inestabilidad del RNAm y/o truncamiento proteico severo.[4]
- No parece haber correlación entre fenotipo-genotipo.[4]

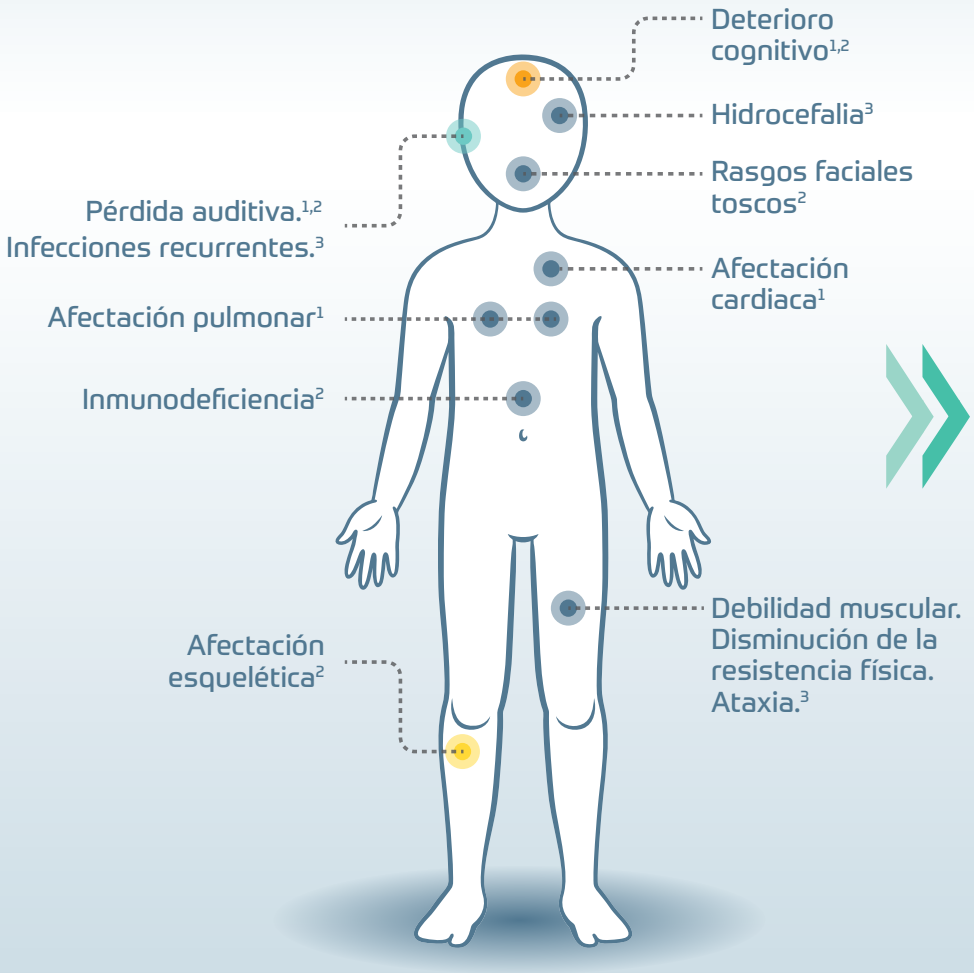


Futerman A. Nat Rev Mol Cell Biol 2004;5:554-65.

1. Beck M et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:88. **2.** Borgwardt L et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:70. **3.** Riise Stensland HM et al. Human Mutat 2012;33:511-520 **4.** Malm D et al. Orphanet J Rare Dis 2008;3:21.

Señales de sospecha en alfa-manosidosis

La alfa-manosidosis presenta síntomas muy heterogéneos:



Los más frecuentes son:

La **pérdida auditiva** es una manifestación importante y temprana de la alfa-manosidosis[1]

- En un estudio de la historia natural de la enfermedad que evalúa parámetros clínicos y subrogados de 43 pacientes con alfa-manosidosis:[4]

El 100 %

de los pacientes mayores de 3 años tenían una pérdida auditiva importante y necesitaban audífonos.[4]

- En el programa de desarrollo clínico de velmanasa alfa, el análisis inicial de 33 pacientes desveló que:[5]

El 97 %

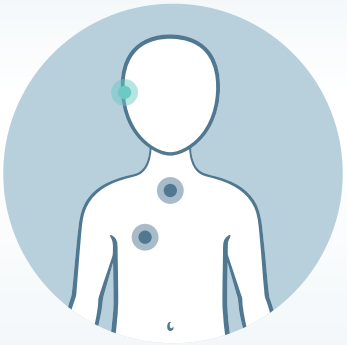
de los pacientes tenían pérdida* o pérdida importante† de audición.[5]

*26–55 dBHL; mejor conducción ósea del oído. †≥56 dBHL; mejor conducción ósea del oído.

1. Beck M et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:88. **2.** Borgwardt L et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:70. **3.** Malm D y Nilssen Ø. Orphanet J Rare Dis 2008;3:21. **4.** Lehalle D et al. Am J Med Genet A 2019;179(9):1756–1763. **5.** Borgwardt L et al. J Inherit Metab Dis 2018;41(Suppl 1):S37–S219.

Señales de sospecha en alfa-manosidosis

Es frecuente que sufran **infecciones recurrentes,** sobre todo en los 10 primeros años, asociados a la **inmunodeficiencia** que padecen[1,2]



Las infecciones más comunes son:

- **otitis medias agudas/serosas**[2]
- **infecciones de las vías respiratorias superiores**[2]
- **infecciones pulmonares**[2]

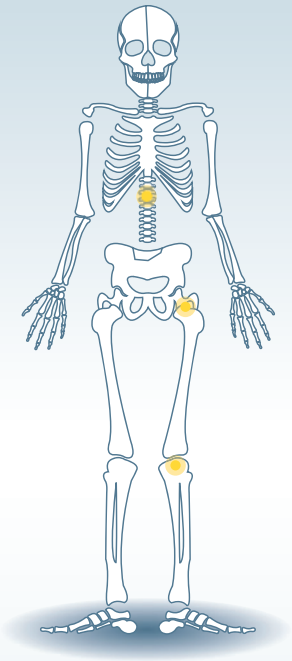
Rasgos faciales toscos, aunque suelen ser más leves que en MPS[1,3]

- Cabeza grande
- Frente prominente
- Cuello corto
- Cejas redondeadas
- Macroglosia
- Puente nasal plano
- Dientes espaciados

Las **anomalías óseas** son otras de las manifestaciones más comunes de la alfa-manosidosis[4]

Entre las anormalidades más frecuentes se encuentran: **contracturas articulares, disostosis múltiple, escoliosis, displasias de cadera o genu vago.**[1,5,6]

Con el tiempo, pueden desarrollar **poliartropatías degenerativas**[1]



El **deterioro cognitivo** también aparece de manera habitual en la alfa-manosidosis.[5]

- Desarrollo tardío del habla o motor o de las funciones intelectuales.[1]
- Discapacidad intelectual leve o moderada (CI=60-80).[1]
- Riesgo elevado de síntomas psiquiátricos recurrentes en la pubertad tardía o adolescencia temprana.[2]
- Síntomas: confusión, alucinaciones, ansiedad, depresión y brotes psicóticos.[2,7]

CI= coeficiente intellectual. MPS: mucopolisacaridosis

1. Malm D y Nilssen Ø. Orphanet J Rare Dis 2008;3:21. **2.** Borgwardt L et al. Pediatr Endocrinol Rev 2014;12(Supl 1):185–191. **3.** Pérez Fernández F.M. et al. An Pediatr (Barc). 2008;68(3):301-15. **4.** Zielonka M et al. J Inherit Metab Dis 2019;42(5):975–983. **5.** Beck M et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:88. **6.** Borgwardt L et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:70. **7.** Guffon N et al. Mol Genet Metab 2019;126(4):470–474.

Progresión de la enfermedad

Inicio de la enfermedad [1]

- **Afectación auditiva** (hipoacusia neurosensorial de moderada a profunda)
  - » Se puede ver agravada por otitis o acumulación de líquido en el oído medio, añadiendo un componente mecánico
- **Infecciones recurrentes**
  - » Especialmente respiratorias y otitis
- **Deterioro progresivo de las funciones mentales, el control motor y retraso en el habla**
  - » La hidrocefalia puede estar presente en el primer año de vida

Segunda – Tercera década de vida[1]

- **Ataxia y debilidad muscular, anomalías esqueléticas y poliartropatía destructiva**
  - » El desarrollo neurocognitivo suele detenerse
- **Posibles trastornos psiquiátricos**

En la edad adulta [1,2]

- **Los pacientes no pueden lograr una independencia social completa**
  - » Hay datos muy limitados de la esperanza de vida en adultos
- **El pronóstico a largo plazo es malo**
  - » Lenta progresión de los cambios neuromusculares y óseos durante décadas
  - » Puede haber problemas de comportamiento o trastornos psiquiátricos

1. Malm D and Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis 2008;3:21. **2.** Beck M Olsen KJ, Wraith JE et al. Natural history of alpha-mannosidosis: a longitudinal study. Orphanet J Rare Dis 2013;8:88.

Algoritmo de diagnóstico

Algoritmo de diagnóstico desarrollado por expertos para orientar el diagnóstico de la alfa-manosidosis[1]

Pacientes ≤10 años[1]

1. Deficiencias auditivas y/o retraso en el habla

↓ Sí

2. Además de al menos dos manifestaciones entre:

- Retraso cognitivo
- Disfunciones motoras / dificultades en el equilibrio
- Rasgos faciales (pueden ser más leves que en MPS)

↓ No → **3.** Observación continuada; Si aparecen señales correspondientes a la casilla 2 → Sí → **4.** Derivar a un centro metabólico especializado

↓ Sí → **4.** Derivar a un centro metabólico especializado

MPS = mucopolisacaridosis.

Adaptado de Guffon et al. 2019.[1]

Pacientes >10 años[1]

1. Discapacidad intelectual y regresión motora y/o manifestaciones psiquiátricas*

↓ Sí

2. Historial de al menos dos entre:

- Deficiencia auditiva
- Discapacidad intelectual
- Disfunciones motoras/ataxia
- Trastornos esqueléticos / enfermedades articulares

↓ No → **3.** Observación continuada; Si aparecen señales correspondientes a la casilla 2 → Sí → **4.** Derivar a un centro metabólico especializado

↓ Sí → **4.** Derivar a un centro metabólico especializado

*Incluye eventos psicóticos agudos.

Adaptado de Guffon et al. 2019.[1]

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO:
Los pacientes deben ser derivados a un centro especializado para analizar:[1]

- Examen inicial de oligosacáridos en sangre u orina
- Estudio enzimático de actividad de alfa-manosidasa
- Prueba genética para confirmar mutaciones en el gen MAN2B1

1. Guffon N et al. Mol Genet Metab 2019;126(4):470–474.

αmann REVEAL

¿En qué consiste el Proyecto αmann-REVEAL?

La alfa-manosidosis cursa con unas manifestaciones clínicas heterogéneas e inespecíficas, pudiéndose confundir con otras enfermedades de tipo lisosomal, y provocando un retraso tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento.

Se ha visto que **el tratamiento temprano con terapia enzimática sustitutiva mejora el pronóstico de la alfa-manosidosis**[1], por lo tanto, el objetivo de este estudio es establecer un diagnóstico precoz de casos con **alfa-manosidosis** en pacientes con síntomas compatibles y que puedan solaparse con otras enfermedades, para así poder aplicar una **acción terapéutica personalizada.**

¿Que tipo de diagnóstico se utiliza en αmann-REVEAL?

Se realizará un **análisis de genética médica inversa,** que permite la detección de casos con enfermedades ultrararas.

Este enfoque utiliza la genética como prueba de primer nivel, mediante el análisis del exoma clínico, y en los casos en los que se detecten variantes con significado clínico incierto se aplicará un estudio bioquímico-enzimático como prueba de segundo nivel.

¿Cómo funciona?

1. **VALORACIÓN DEL CASO:** Tras la recepción de cada caso potencial, se realizará una primera valoración de los criterios clínicos por un experto, con el fin de verificar que el caso presenta alta sospecha de alfa-manosidosis.

2. **ANÁLISIS DE EXOMA CLÍNICO Y TEST DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA:** Los casos que cumplan con los criterios de elegibilidad se incluirán en el estudio y el exoma clínico será analizado en el CEDEM. En pacientes en los que se detecten mutaciones en el gen MAN2B1, también se realizará un análisis de actividad enzimática de la alfa-manosidasa.

3. **CASOS NO RESUELTOS:** los casos no resueltos podrán ser incluidos en otros proyectos de investigación independientes de este estudio.

1. Borgwardt L, et al. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1215-1223.

αmann REVEAL

¿Qué pacientes pueden participar en el proyecto?

Pacientes con **alta sospecha de alfa-manosidosis** que cumplan los siguientes requisitos:

- Que presenten **rasgos faciales característicos** y macroglosia, **con retraso intelectual progresivo y retraso del lenguaje y sordera progresiva** desde la infancia
- Que **no tengan un diagnóstico genético** que explique los síntomas relacionados con la alfa-manosidosis
- Que hayan firmado el consentimiento informado

El proyecto cuenta con dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid (16 de diciembre de 2021, CEI-120- 2413).

¿Qué debo hacer ante la sospecha de alfa-manosidosis?

Si dispone de un caso con sospecha de alfa-manosidosis, el proyecto REVEAL realiza un análisis del **exoma clínico** siempre que se cumplan los criterios descritos *(se verificará previamente)*

Para ello, póngase en contacto con:

1. Contacto inicial para evaluación del caso:

Dra Mercedes Gil Campos
Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica,
Hospital Reina Sofía (Córdoba)
mercedes_gil_campos@yahoo.es

2. Para el envío de muestras, una vez confirmada la elegibilidad del caso:

Dra. Belén Pérez González
Responsable de la Unidad de Genética de CEDEM (Madrid)
AEPEMEC-CEDEM
bperez@cbm.csic.es

Por favor, incluir un breve resumen con la historia clínica del paciente, pruebas complementarias y otros estudios complementarios para verificar que cumple con los criterios establecidos en el proyecto.

0500010355 Febrero 2022

Con la colaboración de: