

Cora Blázquez Bermejo¹, Alexia Gómez Rodríguez², Ana Belén López Rus², Laura Acuña Álvarez²

1. Departamento Médico, Unidad de Enfermedades Raras, LIM Global Consulting, S.L. Barcelona;

2. Departamento Médico, Unidad de Enfermedades Raras, Chiesi España S.A.U., Barcelona

Introducción

- La alfa mannosidosis es una enfermedad ultra rara de depósito lisosomal y tiene una prevalencia estimada de entre 1:500.000 nacidos vivos¹. Actualmente hay solo 10 personas diagnosticadas en España. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, en la que mutaciones en el gen *MAN2B1* dan lugar a una deficiencia en la enzima alfa manosidasa, resultando en una acumulación de oligosacáridos ricos en manosa¹.
- Es una enfermedad progresiva y multisistémica, en la que los primeros síntomas aparecen durante el primer año de vida, aunque el diagnóstico tiene un retraso de 6 años de media. Los pacientes sufren un deterioro progresivo que se observa en múltiples áreas, incluidas las anomalías faciales y esqueléticas, discapacidad motora, discapacidad auditiva, discapacidad intelectual, infecciones recurrentes y deficiencia inmunitaria¹. Ciertos signos clínicos pueden solaparse con los de algunas MPS².
- El diagnóstico precoz de la alfa mannosidosis es clave para iniciar a tiempo el tratamiento y minimizar los síntomas progresivos³, sin embargo, dado que es una enfermedad poco conocida, su sospecha es baja, por lo que actualmente existe un claro infra diagnóstico de esta enfermedad en nuestro país. Además, muchos hospitales no disponen de las herramientas para poder llevar a cabo este diagnóstico, produciéndose un retraso en el mismo.

Objetivos

El objetivo del estudio es presentar las diferentes estrategias y estudios de apoyo al diagnóstico de la alfa mannosidosis que se pueden impulsar desde el departamento médico, con tal ayudar en el conocimiento de la enfermedad y disminuir el tiempo de diagnóstico.

Material y Métodos

Las diferentes estrategias y estudios que podemos impulsar para mejorar el diagnóstico a nivel local desde el departamento médico son las siguientes:

- **Estudios iniciativa de investigador (IIS):** cualquier proyecto promovido por un investigador que haya sido remitido por éste para recibir el apoyo de una entidad que pueda apoyarlo económicamente.
- **Estudios colaborativos (CS):** cualquier estudio que implique una solicitud de colaboración iniciada por un investigador en la que la entidad pueda aportar conocimientos complementarios a los del investigador o institución académica.
- **Iniciativas de educación médica:** donde dar a conocer los signos y síntomas de la enfermedad, de forma que se incremente el conocimiento de la misma y por tanto la sospecha.

Las **herramientas de diagnóstico** de la alfa mannosidosis son las siguientes (análisis realizados en centros especializados)³:

- Análisis de oligosacáridos en orina y sangre como primer método de cribado, pero sin valor para la confirmación diagnóstica.
- Estudio de actividad enzimática de la alfa-manosidasa.
- Prueba genética para confirmar mutaciones en el gen *MAN2B1*.

Resultados

Se han llevado a cabo diferentes estrategias de apoyo al diagnóstico (todos los estudios deben contar con aprobación interna, así como con aprobación del comité ético correspondiente; asimismo, los pacientes deben firmar el correspondiente consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio):



Conclusión

Desde la puesta en marcha de las diferentes estrategias de apoyo al diagnóstico (noviembre 2020 – septiembre 2023), se han analizado 1349 muestras de pacientes con sospecha de alfa mannosidosis, pudiéndose diagnosticar a 2 pacientes hasta el momento. Otros casos con déficit enzimático y oligosacariduria, pero sin mutación en *MAN2B1* confirmada, están actualmente en estudio por parte de los investigadores para análisis de transcriptómica, o para su inclusión en otros proyectos de investigación independientes, con el fin de poder llegar a un diagnóstico.