

INTRODUZIONE

Le attuali opzioni terapeutiche per l' α -mannosidosi prevedono il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) e la terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Velmanase alfa è la prima ERT approvata dall'EMA, per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche in forme lievi e moderate. Sebbene la terapia elettiva per i casi gravi di α -mannosidosi sia il trapianto di cellule staminali emopoietiche, l'utilizzo precoce del Velmanase alfa, soprattutto nella fase pre-trapianto, può prevenire, almeno in parte, l'inevitabile e ulteriore rapida progressione di malattia.^{1,2}

CASO CLINICO

A 5 mesi di vita viene posto il sospetto di α -mannosidosi in un lattante per gibbo. A 6 mesi viene posta diagnosi biochimica (*dosaggio attività alfa-mannosidasi leucociti: 0,4 (vn 100-600 Nm/mg/h)*), con conferma molecolare (*due varianti del gene MAN2B1 allo stato eterozigote: c.1468-1472 del TTCAC e c.1229A>C*). All'età di 7 mesi il paziente inizia l'ERT con Velmanase alfa per otto settimane nel periodo precedente al trapianto e continua fino ad attecchimento completo. Nel corso degli ultimi tre anni esegue esami di follow-up periodici quali: valutazione immunologica, ecografia addominale e cardiaca, radiografie, esame della vista e dell'udito, visita chirurgica, valutazione neurologica e risonanza magnetica cerebrale. Il monitoraggio biochimico prevede la valutazione dell'attività enzimatica dell' α -mannosidasi e l'analisi degli oligosaccaridi urinari in LC-MS/MS.

RISULTATI

Alla diagnosi le valutazioni clinico-strumentali hanno mostrato modesta epatomegalia, insufficienza valvolare aortica lieve, segni di disostosi multipla e idrocele bilaterale con principio di ernia inguinale destra, in assenza di ritardo psicomotorio. Dopo tre anni dal trattamento combinato di ERT e HSCT, il paziente persiste affetto da epatomegalia lieve e gibbo dorso-lombare stabile nel tempo (Figura 1,2). Lo sviluppo neuromotorio è normale per l'età. Inoltre si è assistito ad una normalizzazione dell'attività enzimatica su plasma e ad una progressiva riduzione degli oligosaccaridi su urine (Figura 3).



Figura 1. Prima di ERT+HSCT

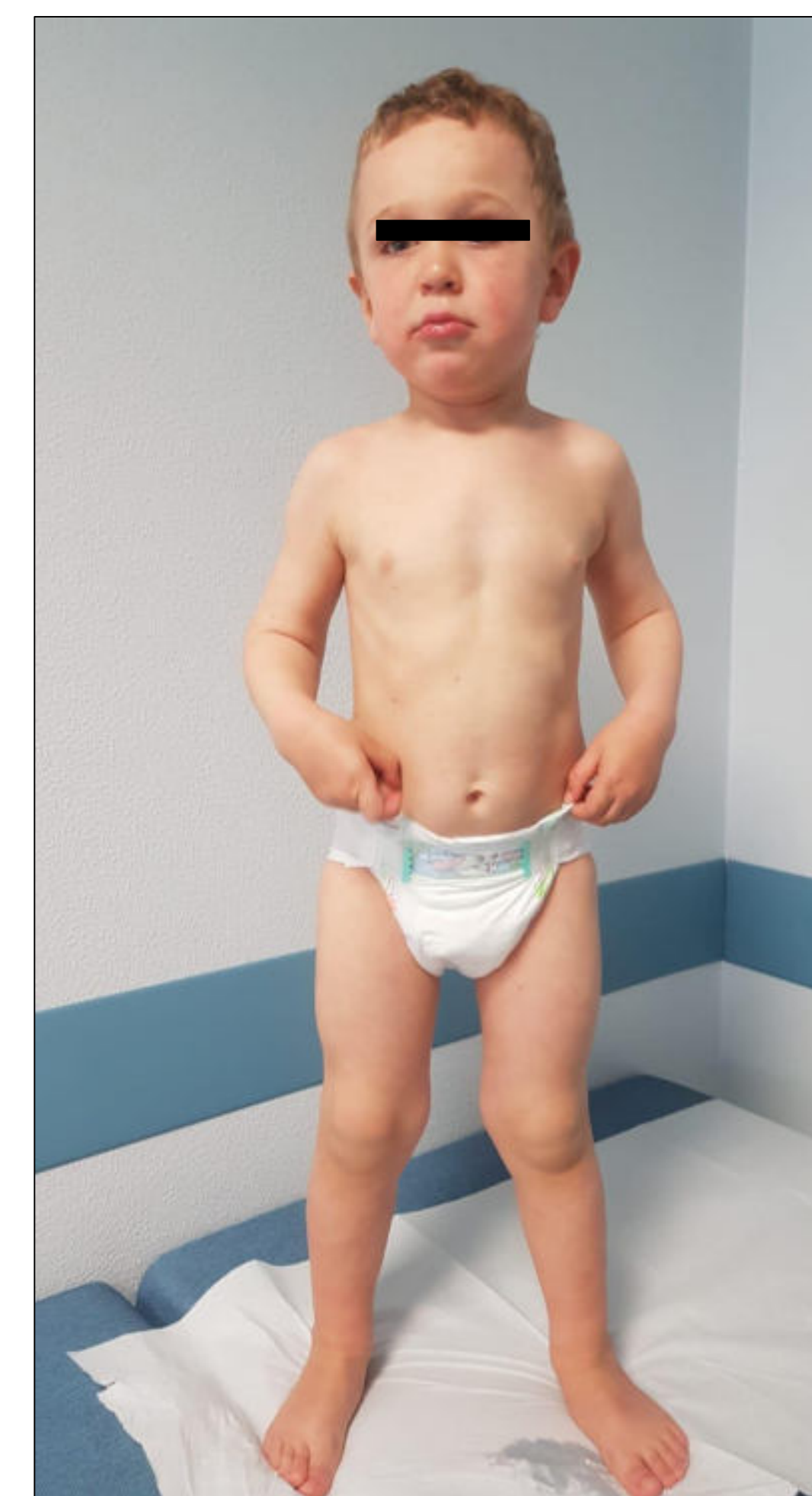


Figura 2. Dopo 3 anni da ERT+HSCT

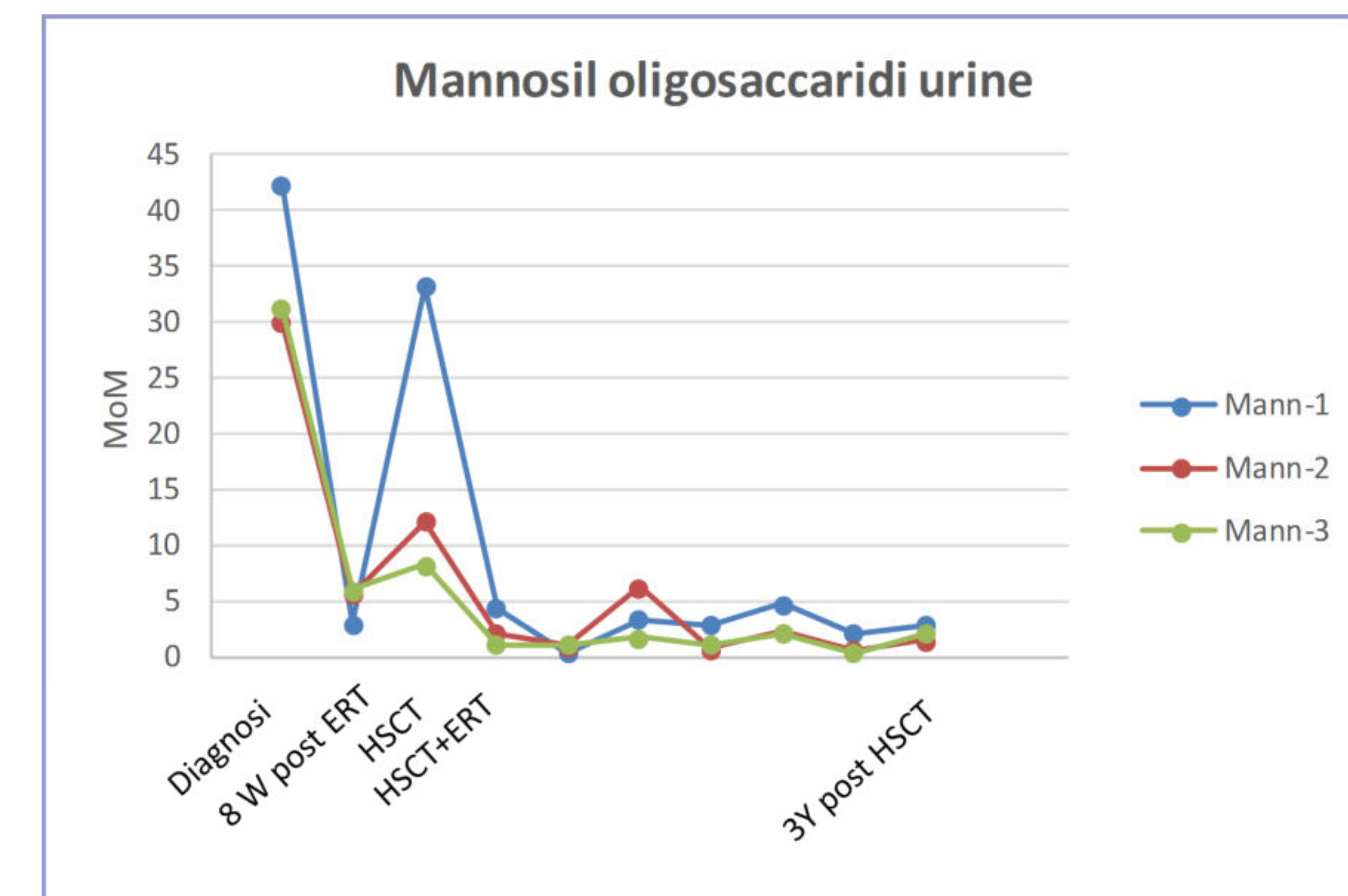


Figura 3. Andamento mannosil-oligosaccaridi urinari espressi come multiplo della mediana dei controlli normali (MoM)

DISCUSSIONE

Per la prima volta viene descritto un caso di α -mannosidosi a esordio precoce a cui viene applicata la ERT in combinazione al trapianto prima dell'anno di vita. Al momento il follow-up clinico e le analisi biochimiche a distanza di 3 anni sembrano supportare l'effetto favorevole della terapia enzimatica combinata al trapianto.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Harmatz, et al, Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis, Mol Gen Metab, 2018
- 2-L. Santoro, C. Catassi, Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis, 2020, JIMD