


Sallas sjukdom



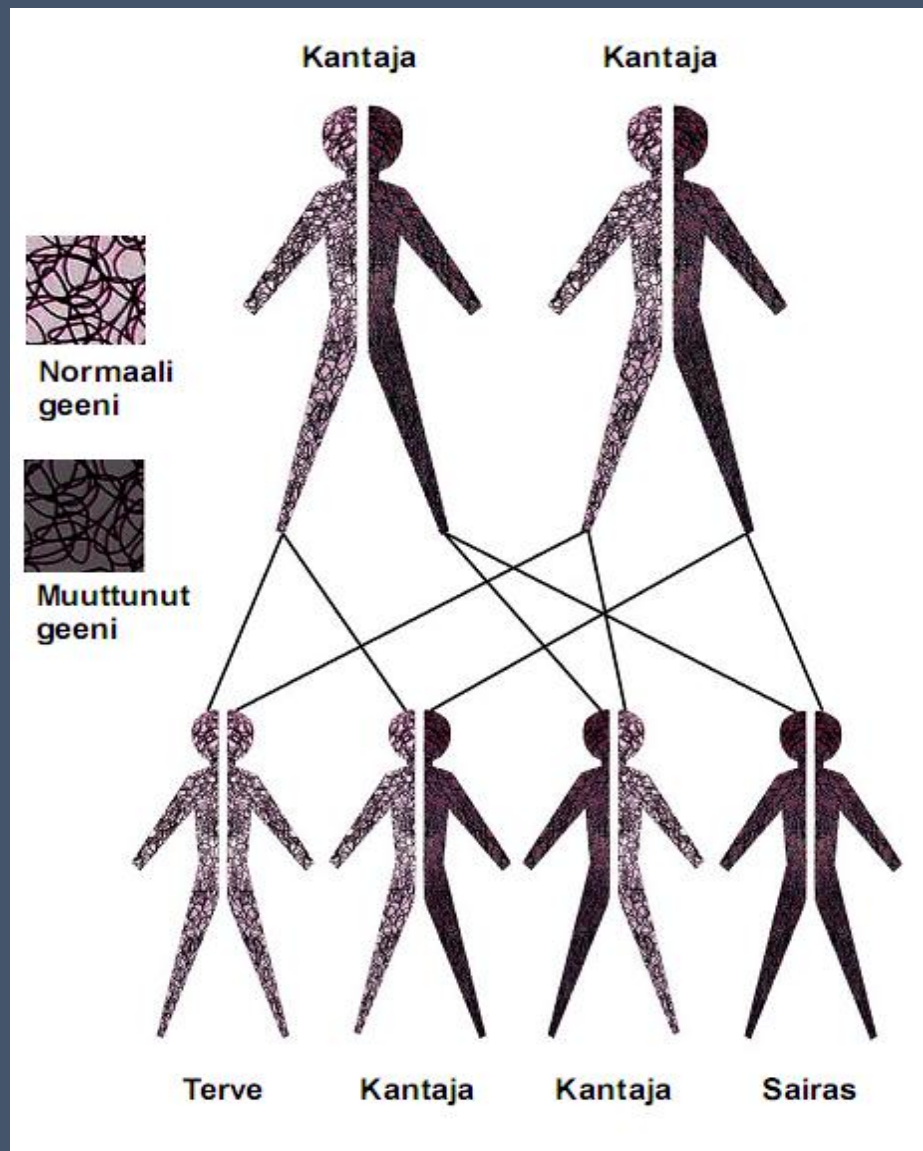
Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser, 30.1.2020

Liisa Paavola PhD, specialist i neuropsykologi

Tarja Varho PhD, specialist i barnneurologi

Vad är Sallas sjukdom?

- Hör till de sällsynta sjukdomarna
- Sjukdomen hör till ärftliga ämnesomsättningssjukdomar som leder till utvecklingstörning (av varierande grad)
- Nedärvs autosomt recessivt (båda föräldrarna är friska bärare av en "sjuk" Salla-gen, och barnet har fått Salla genen i dubbel uppsättning)
- Genen har förrikats i finsk befolkning (pga befolkningshistorien) → sjukdomen hör till **Finländska sjukdomsarv**



frisk bärare bärare sjuk

Historik, forskning om Sallas sjukdom

- I samband med forskningen om utvecklingstörda i norra Finland, upptäcktes första 4 liknande patienter i Salla i nordöstra Finland (år 1979 Aula, Autio, S-L Koskela)
- → sjukdomen nämndes “tillfälligt” Sallas sjukdom

Kliniska och biokemiska forskningar på 1980-talet (Renlund mm.) → den biokemiska mekanismen bakom sjukdomen

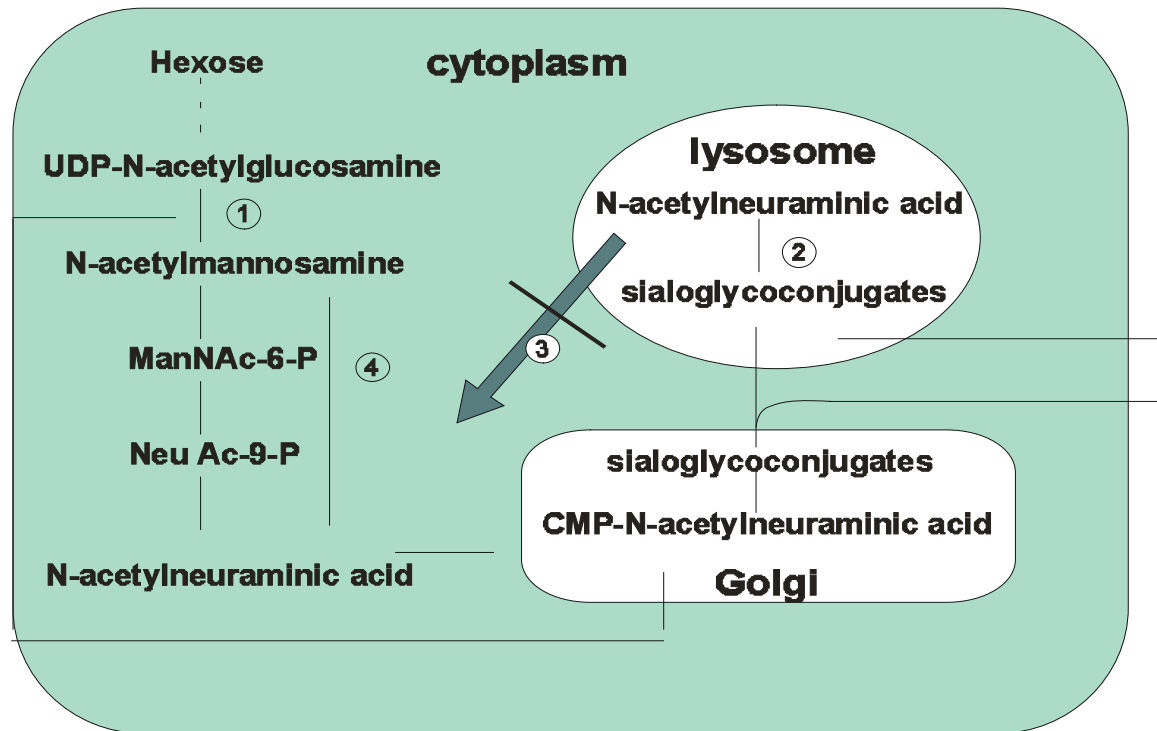
om den biokemiska bakgrunden

Hör till de s.k. lysosomala upplagringsjukdomarna:

- förhindrad transport av fri sialinsyra (N-acetylneuraminsyra) ut ur lysosomerna (=små organ inne i cellen, där ämnen bryts ner eller omvandlas till andra) → sialinsyra lagras upp i cellerna → stör cellernas inre liv (nervcellerna, oligodendrocytcellerna → bl.a. bristfällig myelin i det centrala nervsystemet)

☐ ökad mängd av sialinsyra också i urinen

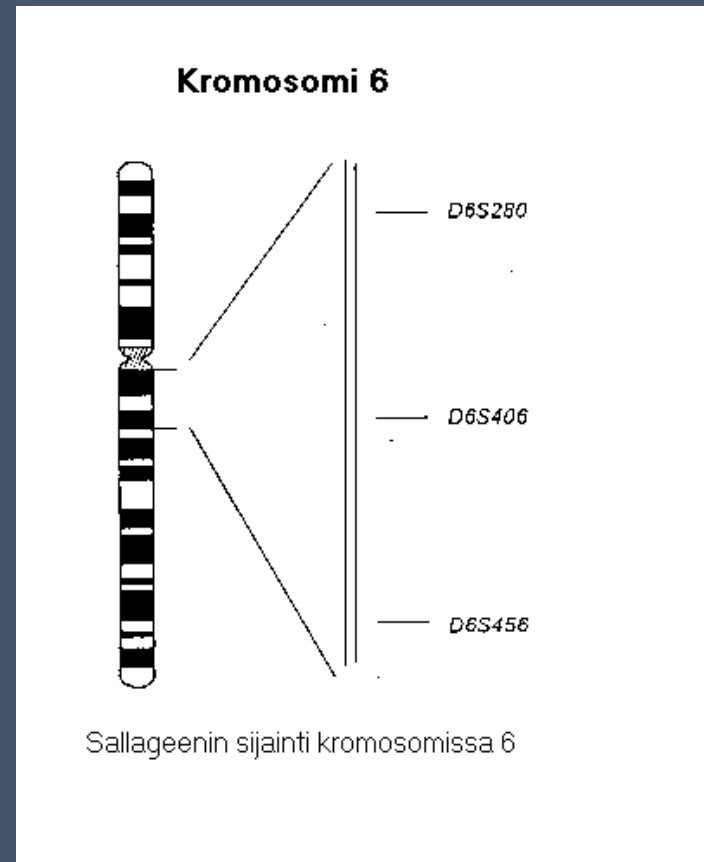
Ämnesomsättningen av sialinsyra (N-acetylneuraminsyra) inne i cellen



Genetiska forskningar på 1990-talet

■ prof. Aulas grupp
tillsammans med prof.
Palotie:

Haataja, Schleutker
mm. genen på den
långa armen av
kromosom 6 (år
1994, 1995)



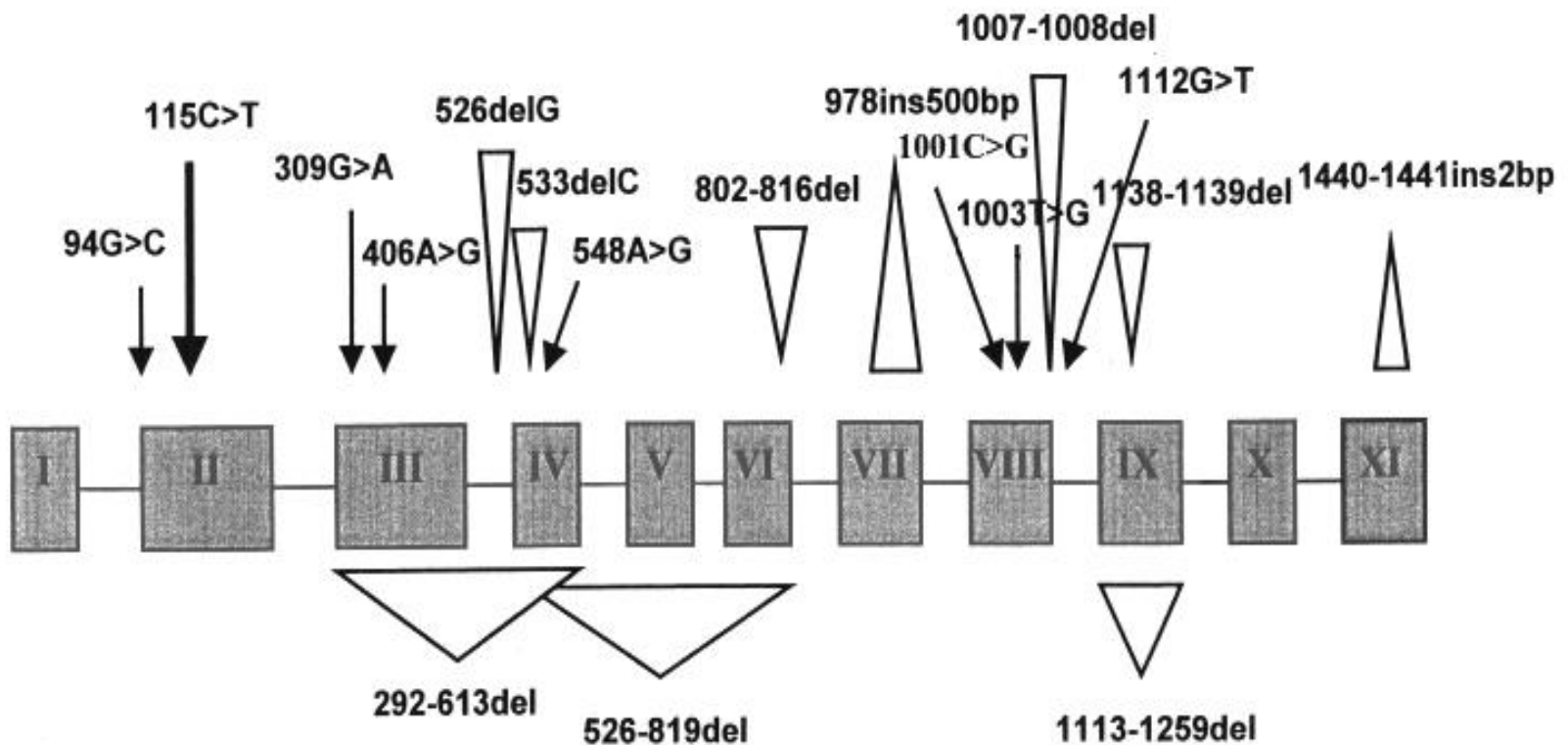
Genetiska och kliniska forskningar fortsätter...

- Samtidigt med en holländsk forskningsgrupp (Verheijen mm.) [?] sjukdomsgenen SLC17A5 hittades där år 1999
- Aula N., Salomäki mm. [?] spektrum av olika mutationer i SLC17A5-genen år 2000 → viss genotyp-fenotyp korrelation
- Spectrum av kliniska, neurologiska och neurokognitiva fynd i Sallas sjukdom (Paavola, Varho mm.)
- Rapporter om mutationer från olika länder

Genetiken av Sallas sjukdom

- SLC17A5 genen kodar **sialin**, protein som transporterar fri sialinsyra ut ur lysosomerna.
- Majoriteten av finska patienter har Salla_{FIN} R39C grundarmutation (=SallaFIN-mutation) → och största delen är s.k. homozygoter, d.v.s. har samma SallaFIN- mutation i båda genpar.
- Minoriteten är s.k. compound heterozygoter för SallaFIN -mutationen: har SallaFIN mutation endast i ena genen och en annan mutation i den andra motsvarande genen.

SLC17A5-genen, förmodad struktur



Spectrum av fri sialinsyra upplagringsjukdomar

Alla har mutation i samma SLC17A5 gen, → alla har samma transportfel (dock av olika grad) → **SASD**

ISSD = Infantile Sialic acid Storage Disorder (år 1982)

- .första symptomen redan under graviditeten

- .svårt sjuka redan som nyfödda, dör vanligen före 2 års ålder

- .enstaka fall från olika håll av världen, inte från Finland

S.k. Intermediate form: symptomen mitt i mellan ISSD och Sallas sjukdomen

Sallas sjukdom: lindrigaste symptom, men alla utvecklingsstörda

Förekomsten av Sallas sjukdom:

- ca 120-130 diagnostiserade patienter i Finland, nya diagnoser fr.o.m. 2006 åtminstone 12 barn
- Över 30 patienter i Sverige, över 10 i Norge?
- Enstaka rapporterade fall i andra länder, ofta
- intermediate typ: t.ex. Frankrike, Kanada,
- senast Japan och Israel
- Ev. odiagnostiserade patienter med lindriga
- symptom?

Första symptom:

Vanligen barnet normalt som nyfödd

Vid 3-9 månader första tecken på sjukdomen:
inom motoriken

- muskelhypotoni (slapphet, "mjuka" musklar)
- ataxi (skakande rörelser, svårt att samordna muskelrörelser samt balansstörning)
- den motoriska utvecklingen försenad
- → symptomen liknar t.ex. ataktisk CP-skada

Symptomen forts.

- .Övergående nystagmus (knyckande ögonrörelser), senare skelning
- .Förseenad allmän utveckling
- .Största delen av patienterna lär sig gå utan stöd men ostadigt (i 1,2- 12 års ålder), de svårt sjuka kunde inte alls gå
- .Majoriteten lär sig säga åtminstone enstaka ord

Allmän hälsotillstånd

- Tillväxten normal under första åren, senare något avtagande
- Svårare tillväxtstörning hos svårt handikappade patienter
- infektionskänslighet, patienterna vid feber lätt utmattade, en del har senare t.ex.hudinfektioner

Symptomen ändras med åldern

- .Spasticiteten och styvheten ökar
- .Ataksin förändras till atetotiska tvångsrörelser
- .Nystagmus endast som liten, senare skelning
- .Ansiktsdrag blir långsamt grovare efter tonåren
- .En del får epilepsi

Sjukdomsförlopp

■ Kan delas i fyra perioder:

1) Normal nyföddhetsperiod

2) Försenad psykomotorisk utveckling till tonåren

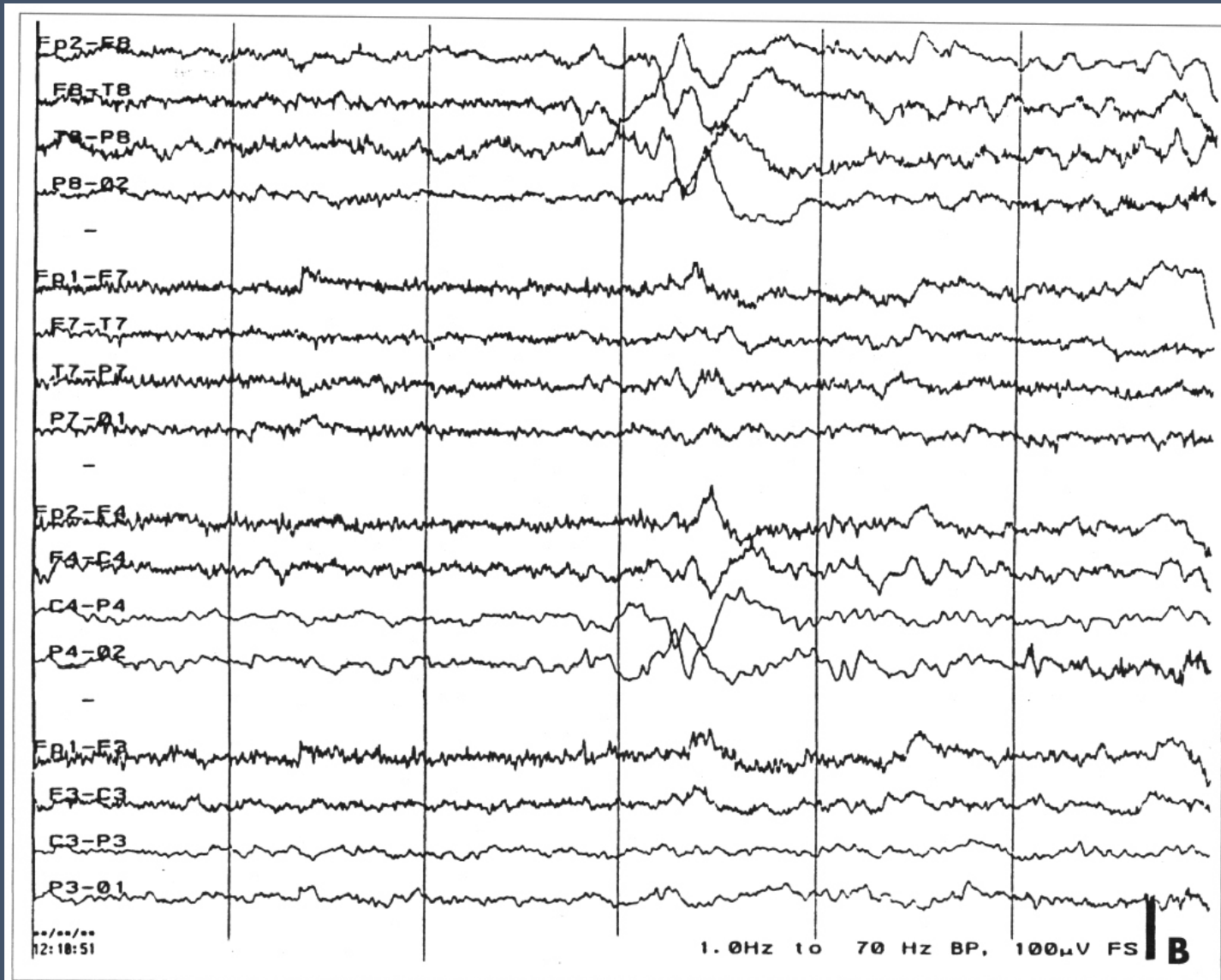
3) Rätt stabil period mellan 15 - ca. 40 år

4) Långsam försämring efter 40 års ålder

EEG i Sallas sjukdom

- Ofta normal före 2 års ålder
- Senare inte så informativ: låg amplitud och långsammare elektrisk funktion efter 10 år
- En del har oregelbunden EEG, s.k. spikar

EEG (Partiell epilepsi)



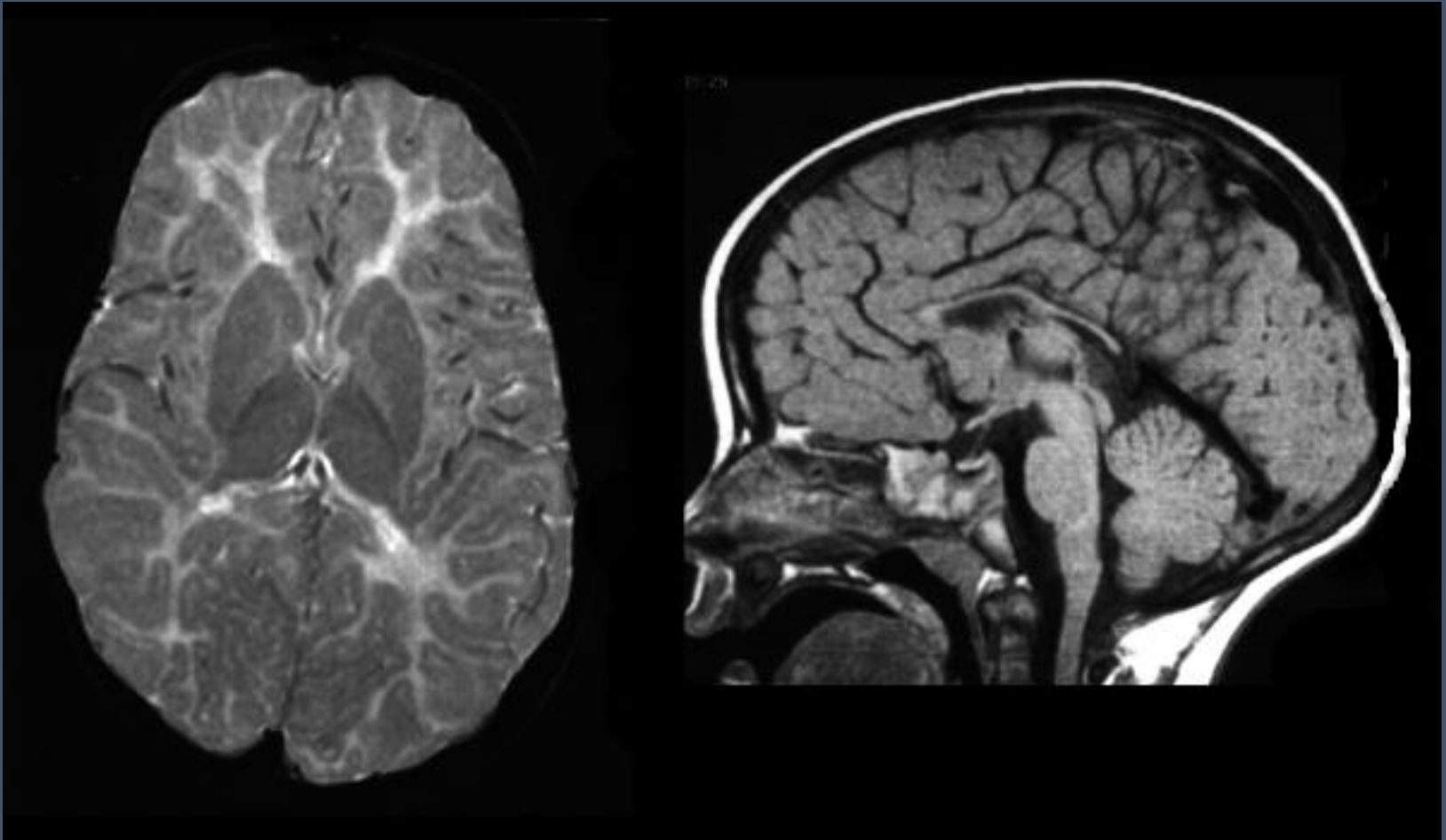
Epilepsi i Sallas sjukdom

- 16/41 patienter hade fått epilepsi diagnos
- Svårt handikappade får ofta epilepsi som yngre och epilepsin är svårbehandlad med “stora anfall”: medvetslöshet och knyckande krampanfall
- Andra får epilepsi som äldre och oftast medvetenhetsfördunkling anfall, som är emellanåt svåra att skiljas från andra icke-epileptiska symptom

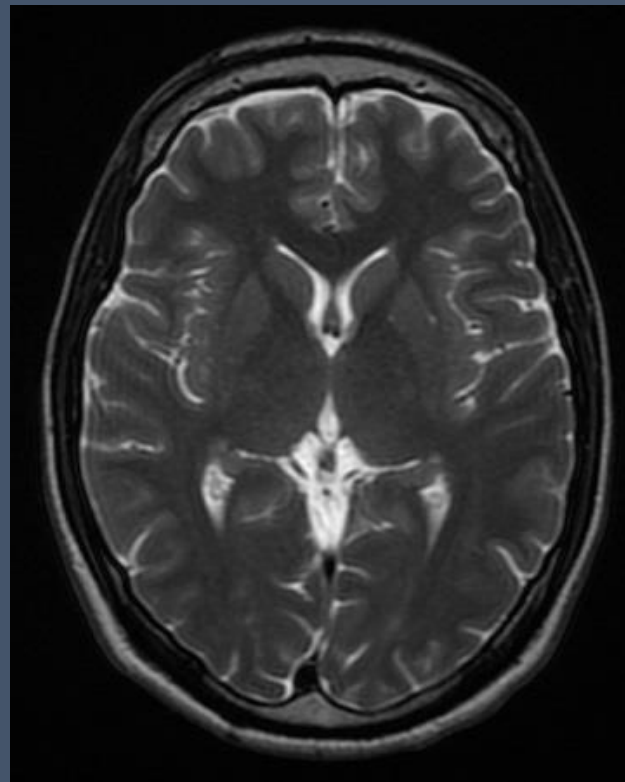
Hjärnundersökningar: magnetbilden

- ▣ Typiska förändringar i vita ämnet, avvikande myelinisation, också i lillhjärnan
- ▣ Avvikande myelinisation: bristfällig myelin (=hypomyelination), inga tecken på förstörelsen av myelin eller avvikelser i själva myelinbyggnaden
- ▣ Hjärnbalken är tunn
- ▣ En del har hjärnatrofi (de svårt sjuka och äldre patienter)

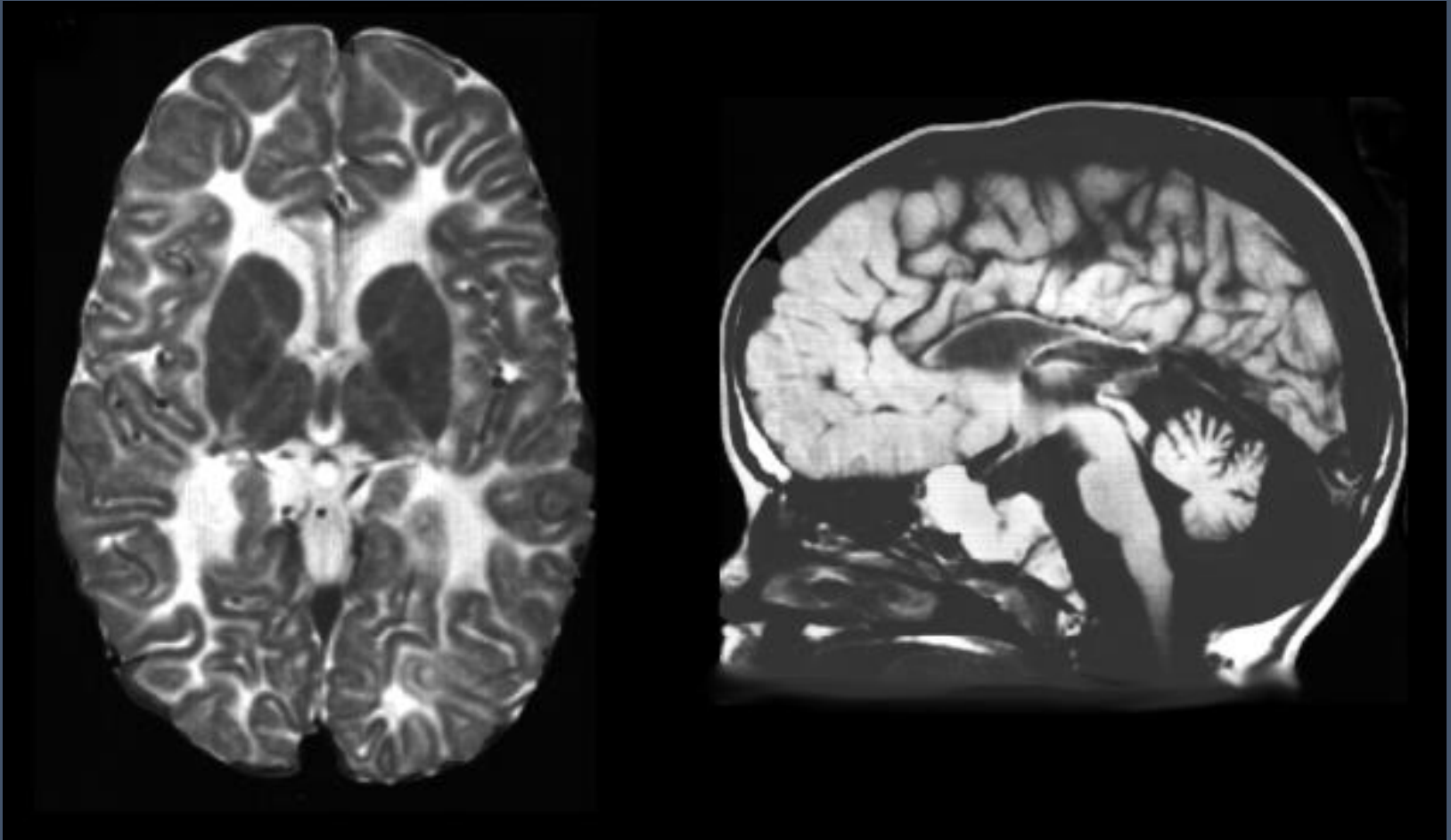
Magnetbilden av hjärnan (klassisk Salla patient)



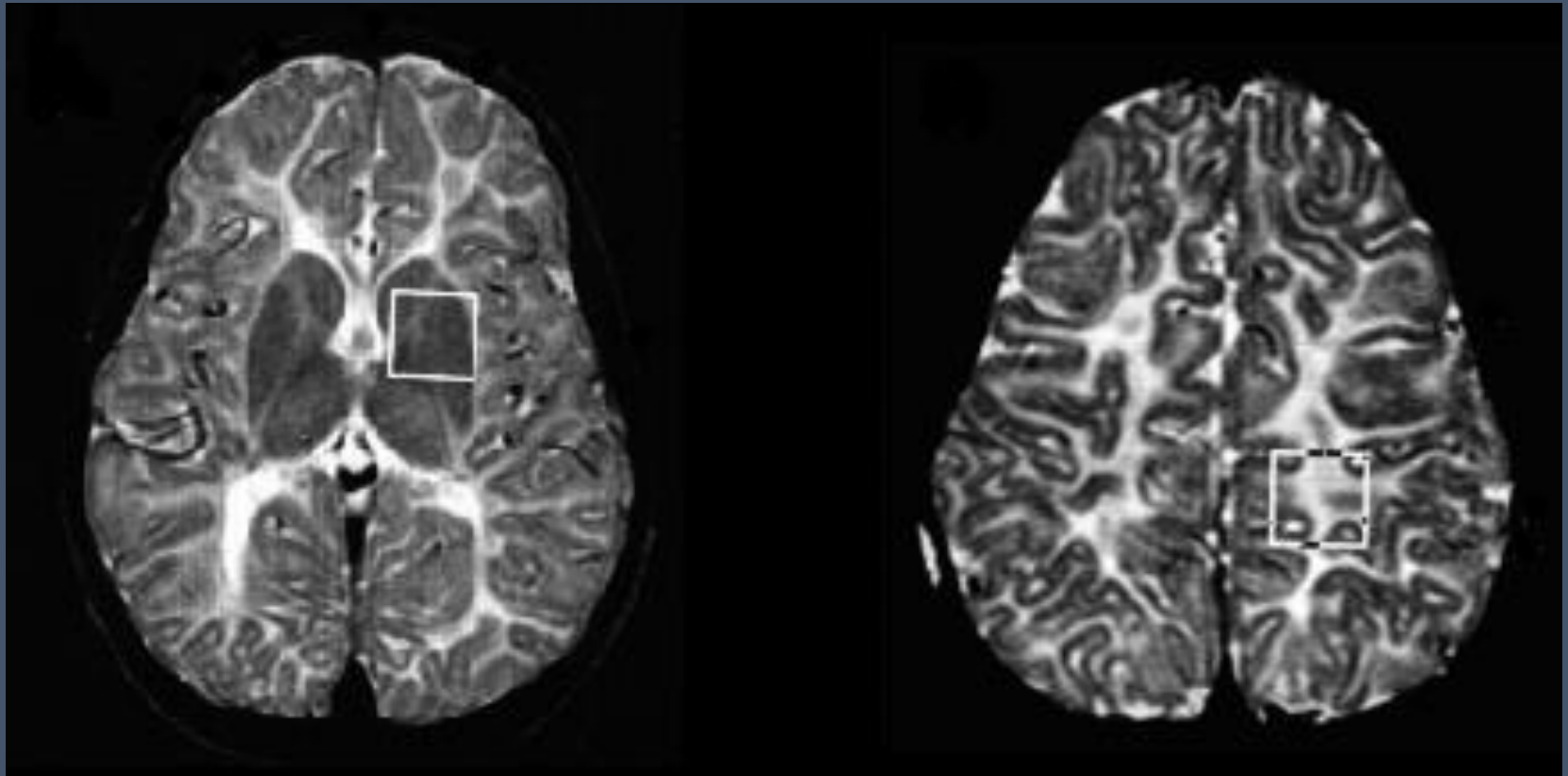
Magnetbilden av hjärnan (normal T2)



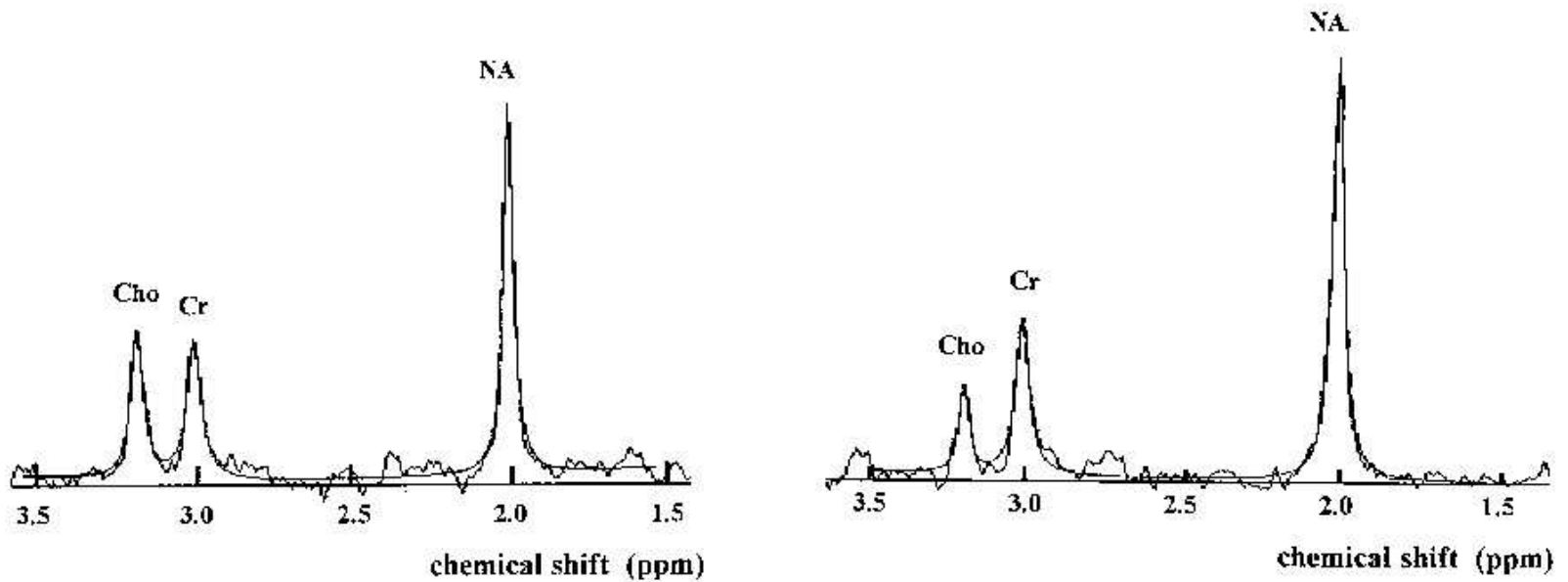
Magnetbilden av hjärnan (svårt handikappad Salla patient)



Protonspektroskopie



Protonspektroskopie: parietallob



Kontroll

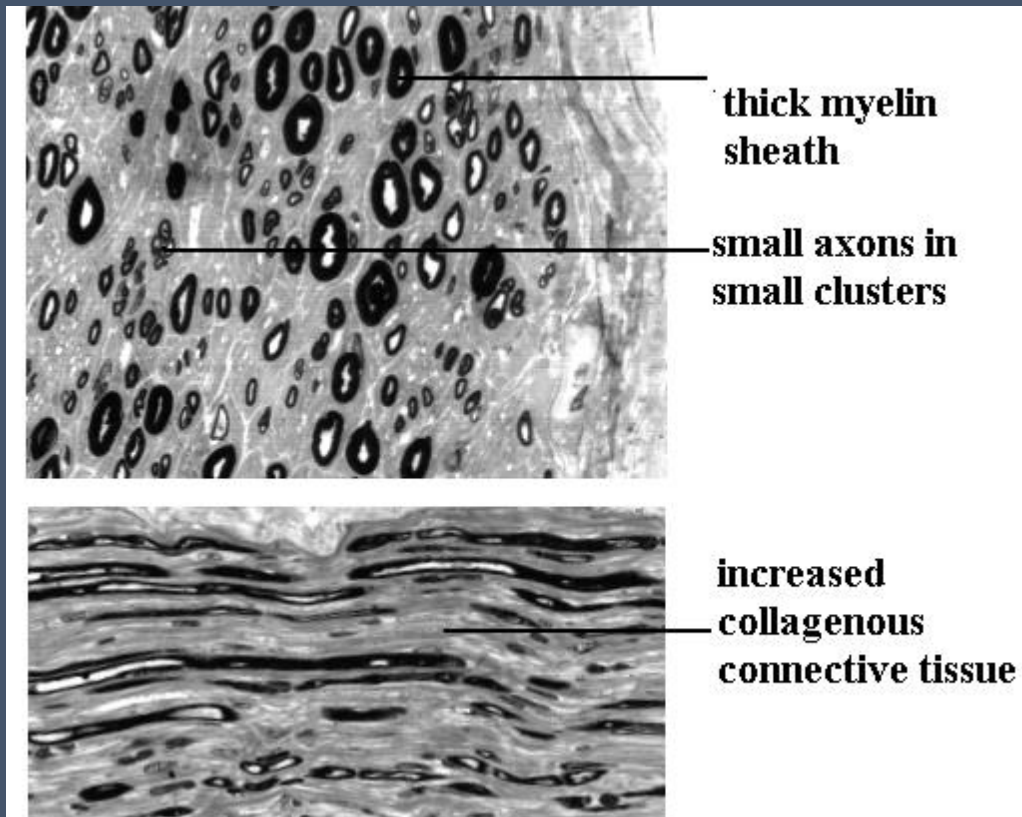
Det perifera nervsystemet

- Funktionella avvikelser: speciellt
 - de motoriska nervledningshastigheterna långsamma, distala latenser långa i benen
 - En del har också förändringar i sensoriska nervledningshastigheter, låg amplitud (berättar om nervernas, axonernas skick)
- Beror antagligen på bristfälligt myelin (→ långsammare nervledning) och delvis också på axonal neuropati (fel i själva nerven)

Betydelsen av det perifera nervsystemets funktionella undersökningsresultat

- Förklarar delvis de markanta motoriska svårigheterna
- Beror troligen på hypomyelination också i det perifera nervsystemet samt axonal nervskada, neuropati (neuropatologin av en äldre patient)

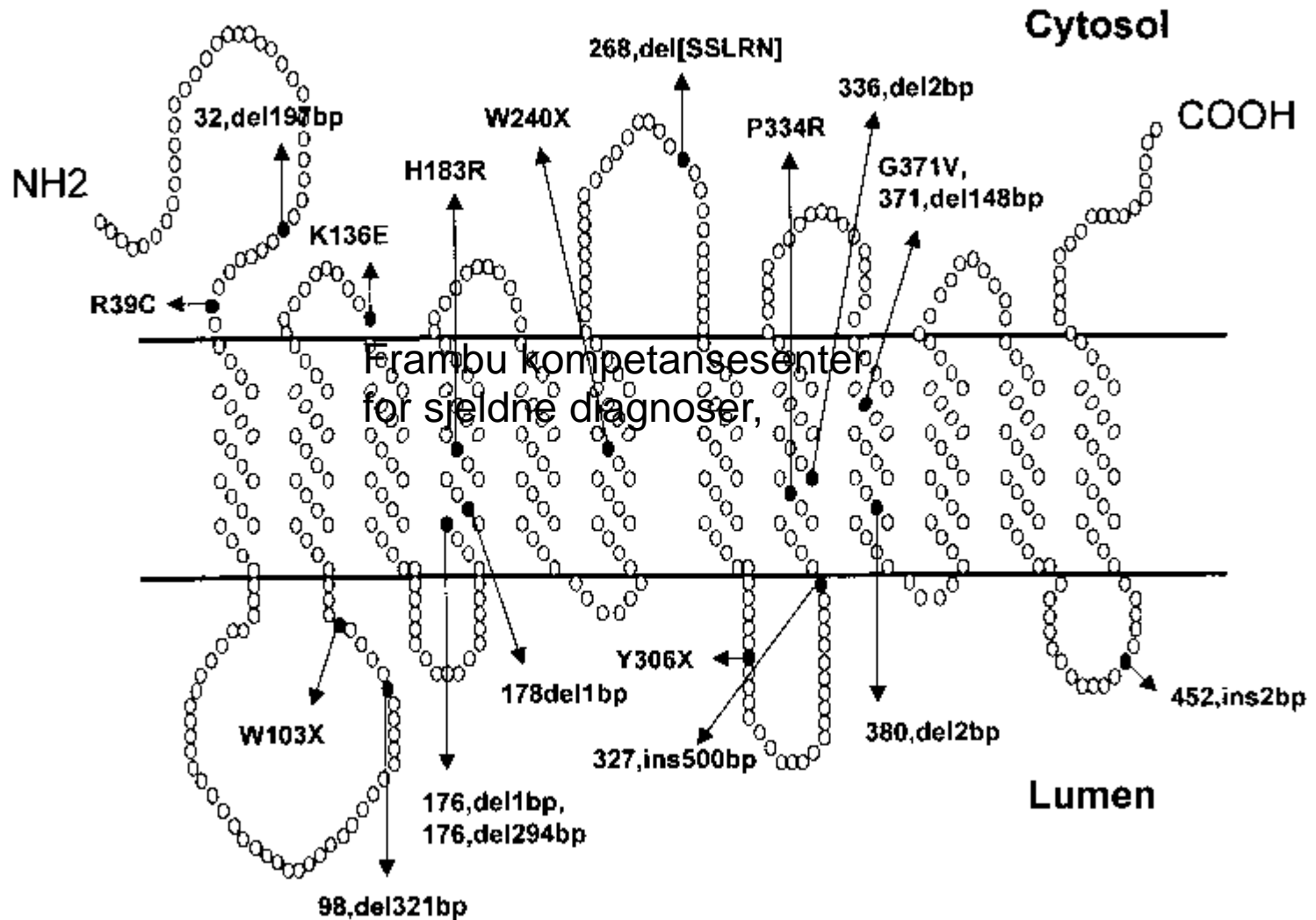
Det neuropatologiska fyndet av en perifer nerv: nervus suralis



Kliniskt spektrum av Sallas sjukdom

- Klassisk form av Sallas sjukdom: lindrigare dock varierande symptom (ett kontinuum), även mellan syskonen, nästan alla är homozygoter för SallaFIN- mutationen
- Minoriteten (5/41) har klart svårare symptom och är alla compound heterozygoter för SallaFIN- fundermutation (har endast en SallaFIN- mutation och en annan mutation i den motsvarande SLC17A5 genen)

Mutationer i sialin protein (förmodad struktur)



Sialins funktion

- Sialins funktion troligen inte enbart transport från lysosomen utan mera kompliserad: har också funktion utanför lysosomer. Sialin hittades speciellt i nervcellerna, men inte enbart i deras lysosomer
- Forskningen av sialin med hjälp av musmodell och cellmodeller: viktig för utvecklingen av det centrala nervsystemet, för normal myelination.

ISSD – intermediate form – Sallas sjukdom

Sialins roll i genotyp-fenotyp korrelationen

- Olika mutationer av SLC17A5 genen (som kodar sialinprotein) inverkar på sialins funktion på olika sätt
- Sialin aktivitet och transportfunktion delvis kvar i samband med SallaFIN-mutationen
- --> förklarar den mildare sjukdomsbilden i Sallas sjukdom.
- Intermediate form: varierande fynd
- Ingen transportaktivitet av sialin kvar i samband med ISSD (ingen har haft SallaFIN mutation)

Spektrum av sjukdomsbilden, eventuella förklaringar

.Genetisk bakgrund: vilken typ av genmutation förklarar symptomen delvis (Sallas sjukdom \leftrightarrow ISSD)

.Men samma genmutation i samma familj kan leda till markant variation av kliniska symptom (förutom inom Sallas disease t.o.m. ISSD och Sallas disease!) \rightarrow **Andra påverkande gener** t.ex. med skyddande effekt

.Många egenskaper styrs av både arv och miljö \rightarrow gener och **omgivningsfaktorer** \rightarrow aktivering, rehabilitering, utnyttjandet av styrkor!

Om prognosen

- Prognosen varierar betydligt
- Livslängden inte speciellt förkortad
- Talförståelse och växelverkan hålls kvar
- Uttalet svårt p.g.a. dysartri, dålig munmotorik och dyspraksi
- Motoriskt handikapp mera markant efter 40 års ålder

Sammanfattningen av Sallas sjukdom

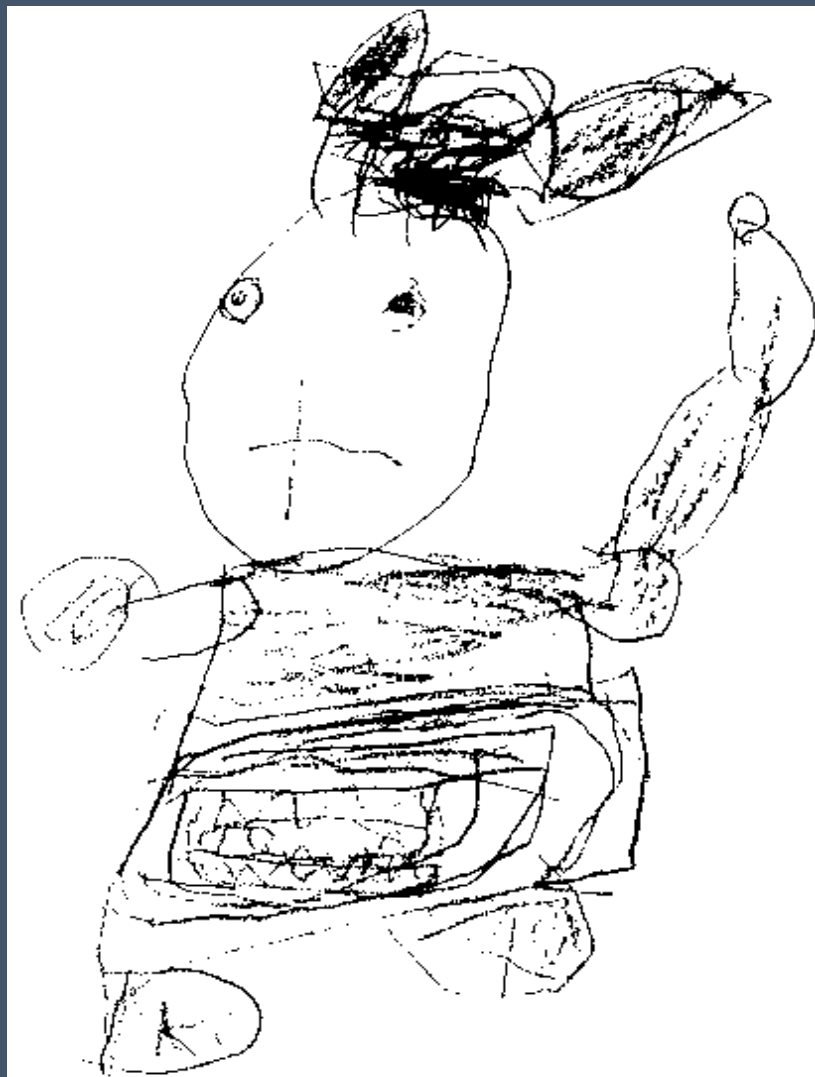
- kliniska kategorier: klassisk (innebär den lindrigaste formen) och svår sjukdomsbild
- delvis genotyp-fenotyp-korrelation, men individuella sjukdomsförlopp
- hjärnförändringar: i vita ämnet hypomyelination, bristfälligt myelin. Hjärnbalken är tunn. En del har hjärnatrofi

- Motoriska svårigheter markanta
- Förändringar också i det perifera nervsystemet
→ förklarar delvis det motoriska handikappet
- De spatiala gestaltningssvårigheterna försvårar motoriken ytterligare
- Talförståelsen betydligt bättre än talproduktionen
- Viktigt att stöda uttrycksförmågan i rehabiliteringen
□ alternativ och kompletterande kommunikation (AKK)
- Majoriteten positiva och sociala och i god växelverkan

Salla Treatment And Research = S.T.A.R. Foundation <https://www.sallaresearch.org/>

- .Har grundats år 2018 i USA (familjen Foglio)
 - .Också som familje nätverk
 - .Forskare från olika länder skall samlas, S.T.A.R. har redan kunnat finansiera en forskartjänst
 - .Strävar efter behandlingen av Sallas sjukdom
 - .Genterapi, först att korrigera mutationen i cellerna och sedan med en musmodell
- Vidare forskning om den avvikande sialin proteinen och dess transport i patienternas celler

Mange takk!



FDG-PET (glukosmetabolism)

