

Nationella riktlinjer 2025:

Bilaga: Vetenskapligt underlag

**Nyföddhetsscreening för metakromatisk
leukodystrofi (MLD)**

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovspersonens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. På begäran kan vi ta fram publikationen i ett alternativt format för personer med funktionsnedsättning. Skicka frågor om alternativa format till alternativaformat@socialstyrelsen.se.

Innehåll

Sammanfattning	4
1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem.....	5
Seninfantil form	5
Juvenil form	6
Adult form	6
Incidens	7
2. Tillståndets naturlförlopp ska vara känt.....	9
Olika genetiska varianter vid MLD.....	9
Samband mellan patogena <i>ARSA</i> -varianter och form av MLD	10
<i>ARSA</i> pseudobristvarianter, <i>SUMF1</i> , <i>PSAP</i>	12
3. Tillståndet ska ha en symptomfri fas som går att upptäcka ...	14
4. Det ska finnas en lämplig testmetod	15
Validering av screeningmetod och pilotprogram	15
Möjligt svenskt upplägg	17
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt	18
Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation efter ex-vivo genterapi (HSCT-GT).....	19
Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).....	21
Konklusion.....	21
6. Screeningens konsekvenser för populationen ska vara klarlagda och acceptabla.....	22
Scenario 1. Omfattande rapportering	23
Scenario 2. Selektiv rapportering	24
Scenario 3. Restriktiv rapportering.....	24
7. Testmetoden och den fortsatta utredningen ska vara acceptabel.....	27
8. Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen	29
Åtgärder efter positivt utfall i screeningen	29
Uppföljning av screeningpositiva barn	29
Referenser.....	33

Sammanfattning

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) är en ärftlig neurologisk sjukdom som främst drabbar barn under 2 år, men även äldre barn och vuxna. Den ger ofta svår funktionsnedsättning och kraftigt förkortad livslängd. Sjukdomen är mycket sällsynt, och i Sverige diagnostiseras omkring 2 personer per år.

MLD delas in i fyra olika sjukdomsformer, beroende på i vilken ålder symtomen uppstår:

- seninfantil MLD
- tidigt juvenil MLD
- senjuvenil MLD
- adult MLD.

De två tidiga sjukdomsformerna ger svårast funktionsnedsättning och en kraftigt förkortad livslängd, om de inte behandlas. De har också ett snabbare förlopp än de sena sjukdomsformerna.

Forskning har visat att behandling med genetiskt modifierade stamceller (så kallad HSCT-GT) kan hindra att sjukdomen utvecklas. Behandlingen behövs i ett mycket tidigt skede, om den ska fungera effektivt och kunna förebygga permanenta skador i nervsystemet.

Med nyföddhetsscreening går det att upptäcka MLD innan symtomen visar sig, och erbjuda tidig behandling. Dessa barn går att upptäcka i nyföddhetsscreeningen, med hjälp av ett test som inkluderar två olika biokemiska analyser och en genetisk analys. Den genetiska analysen identifierar varianter i genen ARSA som orsakar sjukdomen. Barn med en sådan variant i båda genkopiorerna kommer att utveckla någon av MLD-formerna. Ofta går det att förutsäga vilken form, men inte alltid.

För att bedöma för- och nackdelar med screening för MLD har Socialstyrelsen utrett tre möjliga screeningalternativ:

1. Omfattande screening upptäcker barn med MLD, oavsett form.
2. Selektiv screening upptäcker barn med en tidig sjukdomsform som kan behandlas med genterapi, och utesluter dem som med säkerhet utvecklar en sen sjukdomsform. Samtidigt upptäcks några barn med osäker form.
3. Restriktiv screening upptäcker enbart barn som med säkerhet utvecklar en tidig sjukdomsform som kan behandlas med genterapi. Inga barn med osäker form upptäcks – och därmed kan några barn med tidiga former missas.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska ge allvarliga konsekvenser, till exempel för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Tillståndets negativa konsekvenser ska vara viktiga hälsoproblem för den enskilda individen. Om tillståndet förekommer med olika allvarlighetsgrad ska detta beskrivas och andelen individer med mildare former anges.

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) är en sällsynt, ärftlig sjukdom som framför allt drabbar hjärnans vita substans med allvarliga skador på nervsystemet som följd. Sjukdomen delas in i fyra olika former utifrån den ålder då symtom uppkommer: seninfantil, tidig juvenil, senjuvenil och adult form. Sjukdomsprogressen är snabbare och svårare i de tidigare formerna. Hållit på några årighetsgraden är högre för de tidigare formerna, men vid samtliga former sker fortskridande påverkan på rörelseförmågan och kognitiva färdigheter som leder till funktionsnedsättning och förtida död (1). Sjukdomsförloppet inom de olika formerna kan variera, men inom samma familj är sjukdomsbilden ofta likartad, både vad gäller tid vid insjuknande och förlopp.

Seninfantil form

Den seninfantila (tidigaste) formen av MLD är i Sverige den vanligaste och symtom uppkommer före 30 månaders ålder. Fram till symptomdebut utvecklas barnen ibland helt som förväntat, men ofta ses en försening i uppnådda milstolpar (sitta, stå, gå) innan tydliga neurologiska avvikelser eller tappade förmågor uppstår. De första tydliga symtomen kan vara att barnen får svårigheter att stå och gå om de redan har lärt sig det. Andra tidiga symtom är nedsatt muskelstyrka och minskad muskelspänning (hypotonus), eller ibland ökad muskelspänning (spasticitet), samt svårighet att samordna rörelser (koordinationsstörning, ataxi). Det är vanligt med minskat rörelseomfång och felställningar av lederna (kontrakturer). Inom något eller några år efter symptomdebut sker en fortskridande försämring med spasticitet i armar och ben, tilltagande förlust av förvärvade färdigheter, oförmåga att svälja, epileptiska anfall samt nedsatt syn och hörsel. Barnen kan leva i detta stadium under flera år. Perioder av svår smärta i armar och ben förekommer. Till slut är barnen döva och blinda och har inga viljemässiga rörelser. Barnen kan ändå visa reaktion på röster och beröring. Majoriteten med denna form avlider inom cirka 5 år efter att de fått sina första symtom.

Juvenil form

Juvenil MLD debuterar mellan 30 månader och <17 års ålder och delas in två ytterligare former enligt nedan. Jämfört med seninfantil form uppvisar juvenila former en något mindre distinkt sjukdomsbild. Ofta ses en blandning av kognitiva, neuropsykiatriska och motoriska symptom, där motoriska symptom dominerar vid tidigare debut. Sjukdomsförloppet vid de båda juvenila formerna varierar och fortskrider under 5–15 år eller längre. En del patienter avlider under barndomen, men i mindre grad än för den tidigaste formen. Andra överlever, men i ett långt fortskridet stadium.

Tidig juvenil form

Barn med den tidiga juvenila formen insjuknar i åldrarna 30 månader till <7 år. De första symtomen är en tilltagande gångrubbning med spasticitet, följt av balans- och koordinationssvårigheter. Ofta finns också tilltagande kognitiva svårigheter. Epilepsi och syn- och hörselpåverkan uppkommer ofta med tiden. Medianöverlevnad efter symptomdebut är cirka 10 år.

Senjuvenil form

Barn med den senjuvenila formen insjuknar mellan 7 och <17 års ålder. Vid den senjuvenila formen brukar svårigheter med inläring och beteende komma före förlusten av motoriska funktioner. Överlevnad in i vuxenlivet är hög men med stor morbiditet såsom kognitiva svårigheter, neuropsykiatriska symptom och motorikstörning.

Adult form

Vid den adulta (vuxen-) formen sker insjuknandet från 17 års ålder, men ibland inte förrän i 30- till 40-årsåldern. Då insjuknar personen vanligen med psykiatriska symptom, som ger svårigheter i skolan eller på arbetet, personlighetsförändring, svårigheter att planera sin tillvaro samt humörsvängningar. Med tiden utvecklas demens. Motoriska symptom tillkommer sedan med spasticitet och tilltagande störning av koordinationsförmågan. Den adulta formen utvecklas långsammare än de former som ger symptom i barndomen och kan fortskrida under 20 till 30 år. Med tiden tillkommer ofrivilliga vridande rörelser (dystoni), epileptiska anfall, spasticitet, synnedsättning, oförmåga att kontrollera tömning av tarm- och urinblåsa, och förlust av talförmågan samt omedvetenhet om omgivningen. I Sverige och Danmark har ytterst få patienter med adult form diagnosticerats de senaste 20 åren.

Incidens

Födelsetal av kliniskt upptäckt MLD

MLD är en sällsynt sjukdom och i Sverige diagnosticeras cirka ett till två fall av MLD per år enligt registerbaserade data (2). Eftersom MLD är ett så ovanligt tillstånd kan insjuknandefrekvensen variera mycket på grund av slumpen därmed man kan räkna med 0–5 fall per år i Sverige vid ett genomsnitt på omkring 2 fall per 100 000 födda.

I en systematisk översikt från 2024, som inkluderar data från 13 olika länder, redovisas en prevalens av MLD från 0.16 till 1.85 per 100 000 nyfödda barn (3). Variationen mellan länder kan bero på olika studiedesigner eller skilda diagnostiska förfaranden, men kan även reflektera en sann skillnad i prevalens i befolkningen.

Födelsetal av MLD identifierad via nyföddhetsscreening

Hitintills har enbart Norge rekommenderat och implementerat screening för MLD. Detta screeningprogram startade upp i januari 2025 och det finns därför ännu inga data att utgå ifrån. Pilotprogram pågår eller planeras i flera länder och den största piloten koordineras via Tübingens universitetssjukhus i Tyskland (4). Piloten startade i oktober 2021 och hitintills har ca 220,000 nyfödda screenats för MLD (personlig kommunikation med Dr Laugwitz, ansvarig för pilotprojektet, 2025-04-03). 7 fall av MLD har identifierats vilket medför en incidens på 3/100 000 nyfödda. Av dessa utgjordes de predicerade formerna av MLD av: 3 seninfantila, 2 tidigt juvenila, 1 senjuvenil/adult och 1 oklart fall.

Med så lite data går det inte att säkert uttala sig om incidensen skulle vara likartad eller högre om patienterna identifierades via nyföddhetsscreening jämfört med klinisk symptombaserad diagnostik. Utifrån Tübingens pilotprogram verkar det inte föreligga någon markant ökning i incidens vilket tyder på att screeningen inte rapporterar fler attenuerade former av MLD.

Fördelning av MLD-former

En systematisk översikt från 2024, som inkluderar data från 17 studier, drar slutsatsen att fördelningen av de olika formerna av kliniska diagnostiserade MLD-fall varierar stort i litteraturen (3). Sammanställningen visar att (se Tabell 1):

- I 10 av 17 studier var den *seninfantila formen* vanligast och stod för 40 till 80 procent av MLD-fallen.
- Den *juvenila formen* var vanligast i 6 av 17 studier och utgjorde 40 till 63 procent av MLD-fallen. 8 studier redovisade data för tidig och senjuvenil form separat – där tidig juvenil dominerade i 5 av de 8 studierna.
- Den adulta formen av MLD var den ovanligaste i 13 av 17 studier och stod för 0 till 26 % av MLD-fallen.

Tabell 1. Översikt över de olika formerna av MLD.

	Medelålder vid symtomdebut ¹ : (spann)	Medelålder överlevnad ²	Sannolikhet för 5 / 10 års- överlevnad efter första symtom ² (andel)	Födelsetal av kliniskt identifierad MLD per 100 000 (andel) ³
Seninfantil	16–18 månader	4,2 år	24,9% / 0%	0,31 till 1,12 (40–60%)
Juvenil (tidig och sen)	6–10 år ⁴	17,4 år ⁴	70,3% ⁴ / 44,3% ⁴	0,11 till 0,51 ⁴ (16–35%)
Adult	17–35 år	43,1 år	88,6% / 69,9%	0,24 till 0,45 (17–39%)

¹ Siffrorna är baserat på tre studier från Europa: Polen, Nederländerna och Tjeckien (3) ² (5) ³ (6) ⁴ Avser båda juvenila formerna, finns inga data uppdelat för tidig och sen form

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, det vill säga tillståndets förlopp om det inte behandlas, ska vara beskrivet på gruppnivå. Utvecklingen från latent sjukdom till sjukdom med symtom ska vara beskriven. Om tillståndet inte är progressivt ska i stället konsekvenserna av tillståndet vara kända. Samtidigt är en viss osäkerhet om naturalförloppet ofrånkomlig; med screening kan man upptäcka personer med atypiska symtom eller mildare former av tillståndet, som inte hade fått en diagnos utan screening. Osäkerheten om naturalförloppet ska dock belysas och bedömas som acceptabel.

MLD är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom som orsakas av bialleliska patogena varianter i genen *ARSA*. Det innebär att det krävs en sjukdomsorsakande variant i vardera av de två genkopiorerna för att insjukna i MLD. *ARSA*-genen kodar för enzymet arylsulfatas A (ARSA) och nedsatt enzymfunktion leder till intracellulär ackumulering av sulfatider, vilket medför en kroniskt fortlöpande (progressiv) skada på det centrala och perifera nervsystemet. Förhöjda sulfatider, nedsatt aktivitet av ARSA enzymaktivitet och genetisk analys av *ARSA*-genen kan användas i kombination för att diagnosticera MLD med en hög specificitet (se *kriterium 4*).

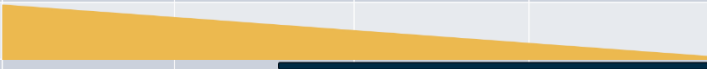
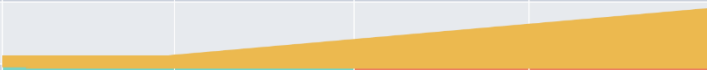
Olika genetiska varianter vid MLD

Vid genetisk analys av *ARSA* ska påvisade varianter klassificeras enligt ACMG-kriterier och beskrivas enligt HGVS-nomenklatur (MANE Select transkript, NM_000487.6 / ENST00000216124.10). Vid fynd av två varianter som bedöms kunna vara sjukdomsorsakande ska om möjligt fastställas att dessa sitter i trans (på varsin kromosom) hos patienten genom analys av föräldrarna (7). Fynd av sannolikt patogena (klass 4) eller patogena (klass 5) *ARSA*-varianter belägna i trans bekräftar diagnosen MLD. Det finns i nuläget nästan 500 patogena varianter beskrivna och information om klassificering av varianter uppdateras kontinuerligt och samlas i databaser som ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) och LOVD (<http://www.LOVD.nl/ARSA>). Baserat på studier som redovisar kliniskt diagnosticerade MLD-patienter var majoriteten av de patogena varianterna tidigare kända och omkring 20% nya (dvs ej tidigare beskrivna). Kunskap kring förekomst av nya och inkonklusiva genvarianter är dock begränsad och det går inte att dra några säkra slutsatser kring hur fördelningen ser ut (8).

Samband mellan patogena *ARSA*-varianter och form av MLD

Det genetiska fyndet kan ibland, men inte alltid, användas för att förutsäga vilken form av MLD som patienten förväntas utveckla (illustrerat i Figur 1 och 2). Generellt finns en starkare korrelation mellan genotyp och sjukdomsform (fenotyp) för tidig, svårare form av MLD (9, 10). Historiskt har man skiljt mellan s.k. 0-varianter som medför total avsaknad av *ARSA* enzymaktivitet och R-varianter som innebär viss restaktivitet. Då R-varianter (typiskt aminosyrautbyten, s.k. missense-varianter) kan uppvisa allt från en mycket låg enzymaktivitet till en nästan normal enzymaktivitet har annan indelning föreslagits som närmare korrelerar med de kliniska formerna (varianter med ”allvarlig”, ”måttlig” eller ”mild” påverkan på enzymfunktion) (11).

Figur 1. Översiktlig bild över samband mellan patogena *ARSA*-varianter och form av MLD.

	Seninfantil	Tidig juvenil	Senjuvenil	Adult
Symptomdebut	< 30 månader	30 mnd. till < 7 år	7 till < 17 år	17 år och äldre
Nivå sulfatider				
Genotyp	0/0	0/R		R/R
Enzymnivå arylsulfatas A				
Indikation genterapi presymptomatisk	Ja	Ja	X	X
Indikation genterapi symptomatisk	X	Vid GMFC-MLD ≤ 1 och IQ ≥ 85	X	X
Förväntad årlig incidens i Sverige*	1,2	0,4	0,2	0,2

* Uppskattning baserat på klinisk detektion av svenska MLD-fall

Patogena varianter med allvarlig enzympåverkan

Bialleliskt fynd av varianter som orsakar total funktionsförlust av *ARSA* (0-varianter, LoF = loss of function, PTV = proteintrunkerande varianter) har en mycket stark association med den allvarliga seninfantila formen av MLD. Till LoF-varianter räknas nonsense-, frameshift- och många splicepåverkande varianter, men även större deletioner eller inversioner som påverkar *ARSA*-genen.

Den vanligaste beskrivna MLD-associerade patogena varianten *ARSA* c.465+1G>A är en splice-donor-variant som har påvisats i upp till 40% av patienter med seninfantil MLD (13). Andra relativt vanliga LoF-varianter är

frameshift-varianterna *ARSA* c.418dup (p.His140Profs*36), c.302dup (p.Leu102Profs*32) och c.240dup (p.Gly81Argfs*53).

Det finns också några missensevarianter som tydligt har associerats med den seninfantila formen (s.k. LI-varianter), och homozygot eller sammansatt heterozygot fynd av sådan variant tillsammans med annan LoF- eller LI-variant kan därför prediceras leda till allvarlig tidigt debuterande form av MLD. Tre exempel är *ARSA* c.293C>T (p.Ser98Phe), c.736C>T (p.Arg246Cys) och c.769G>C (p.Asp257His).

Patogena varianter med mild till måttlig enzympåverkan

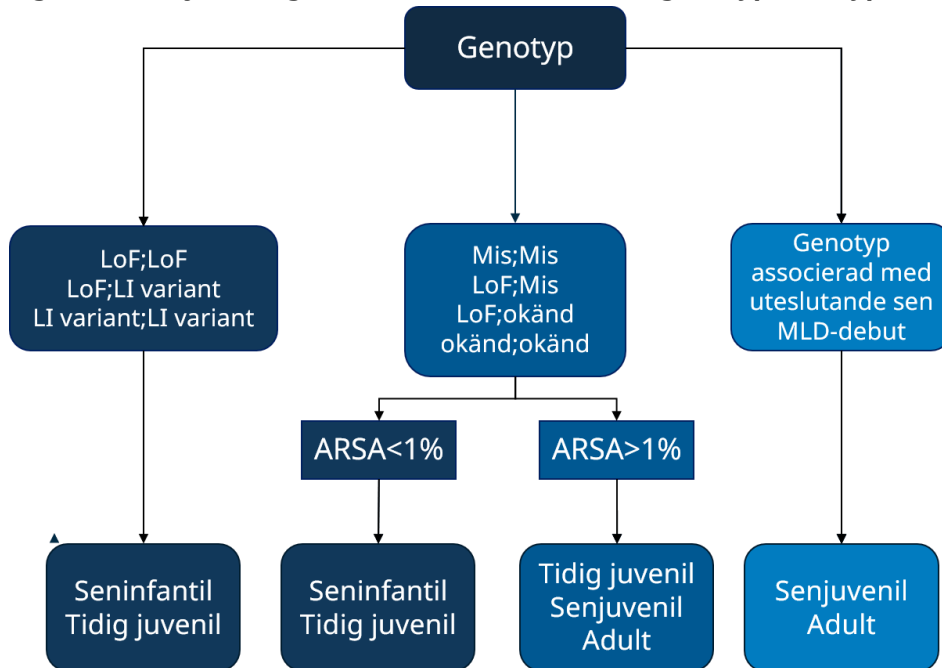
Varianter som medför lättare nedsättning av aktiviteten i *ARSA* har ofta en mindre tydlig genotyp-fenotyp-koppling. När en sådan variant påvisas i trans med en 0-variant eller LI-variant ses ofta en tidig juvenil form av MLD, men såväl senjuvenila som seninfantila former har beskrivits. Bialleliskt fynd av två varianter med mild till måttlig enzympåverkan visar i genomsnitt senare debut (senjuvenil till adult), men det finns en överlapp där vissa patienter har den tidigt juvenila formen.

Två vanliga varianter med mildare enzympåverkan uppvisar dock en tydlig association med klinisk bild. Homozygot fynd av *ARSA* c.1283C>T (p.Pro428Leu) eller heterozygot fynd av *ARSA* c.542T>G (p.Ile181Ser) tillsammans med annan patogen eller sannolikt patogen variant har båda associerats med uteslutande senjuvenil eller adult form av MLD (7, 10, 11)

Genetiska varianter med okänd eller svårtolkad grad av enzympåverkan

Vid svårtolkad eller inkonklusiv genotyp har mätning av *ARSA* enzymaktivitet i leukocyter (EDTA-blod) utvärderats, där ett gränsvärde på 1% har föreslagits för att urskilja de seninfantila och tidigt juvenila formerna från senare debuterande MLD (Figur 2) (10). Man bör dock notera att aktuella europeiska rekommendationer starkt förordar att varje diagnostiskt laboratorium behöver standardisera sin egen enzymassay då internationell standard saknas (7).

Figur 2: Detaljerad algoritm för samband mellan genotyp-fenotyp.



LoF = Tidigare ej rapporterad variant som prediceras ge 0-funktion. LI = Variant som har känd association med seninfantil MLD. Mis = känd MLD-associerad missensevariant som inte har belägg att vara en LI-variant. Okänd = Tidigare ej rapporterad variant som inte är en uppenbar 0-funktionsvariant. ARSA = Uppmätt enzymnivå av ARSA i perifert blod. Bild anpassad från Norges underlag (12).

ARSA pseudobristvarianter, *SUMF1*, *PSAP*

Vissa genetiska varianter komplicerar diagnostiken då de kan överlappa med MLD kliniskt och/eller avseende sulfatidnivåer och enzymnivå av ARSA, och dessa är viktiga att känna till av differentialdiagnostiska skäl.

Det finns två mycket vanliga varianter (polymorfier), *ARSA* c.*96A>G och c.1055A>G (p.Asn352Ser) som orsakar s.k. pseudobrist i homozygot eller sammansatt heterozygot form. De två varianterna förekommer ofta i cis (på samma kromosom) (14). Dessa genotyper orsakar *inte* klinisk MLD och ingen ackumulering av sulfatider, men enzymaktiviteten av ARSA är lätt sänkt. I ett screeningtest kan man skilja klinisk MLD från pseudobrist genom mätning av sulfatidnivå, enzymaktivitet och gensekvensering.

Det finns också två mycket sällsynta allvarliga autosomalt recessivt ärftliga sjukdomar som överlappar med MLD men saknar effektiv behandling.

Multipel sulfatasbrist orsakas av bialleliska patogena varianter i genen *SUMF1* och ger en MLD-liknande bild med förhöjda sulfatider samt mycket låg ARSA enzymaktivitet, liksom för flera andra sulfataser (15). **Saposin B-brist** orsakas av patogena varianter i *PSAP*-genen med en liknande klinisk bild (16). Vid denna diagnos ses förhöjda sulfatider men normal eller endast lätt sänkt arylsulfatas A-aktivitet. För att inte rapportera ut dessa fynd vid

screening för MLD kan *ARSA* pseudobristallelerna, *SUMF1* och *PSAP* ingå i den genetiska analysen. Man kan dock notera att vid ett trestegsförfarande (*se kriterium 4*) kommer sannolikt endast *SUMF1* vara ett kvarvarande fynd då pseudobristallelerna bör selekteras bort pga normala sulfatidnivåer, och på samma sätt selekteras *PSAP*-brist bort pga normala *ARSA*-nivåer.

3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha en symtomfri fas. Om det finns en symtomfri fas där tillståndet går att bota eller lindra, måste det vara möjligt att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan den här fasen vara för kort för att screeningen ska ha avsedd effekt. Exempelvis kommer screeningen inte att vara effektiv om de flesta barnen med sjukdom har svåra symtom redan vid födelsen eller om sjukdomen utvecklas innan screeningen identifierat barnet. Om däremot sjukdomen har ett långsamt förlopp eller debuterar senare, alternativt inte alls, finns det risk att screeningen leder till utredningar, uppföljande undersökningar och oro hos vårdnadshavare under lång tid när barnen egentligen inte skulle behöva befinna sig i sjukvården. Även överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning kan bli fallet. Dessutom kan konsekvenserna av att testernas specificitet och sensitivitet inte är optimala (d.v.s. förekomsten av falskt positiva och falskt negativa resultat) bli mera omfattande om sjukdomen utvecklas sent.

Alla patienter med MLD föds symptomfria och de första symptomen vid den tidigaste formen (seninfantil MLD) uppträder oftast vid 16 till 18 månaders ålder. Alla former av MLD har dock biokemiska tecken till sjukdomen redan från födseln (se *kriterium 2*). Kliniska tecken på sjukdomen är ofta smygande i början och innefattar i allmänhet en prodromalfas med försent uppnådda milstolpar, som att stå och gå, tecken till perifer neuropati (nedsatt funktion i perifera nerver) och abnorma ögonrörelser (17). Då seninfantil och tidig juvenil MLD debuterar med subtila symtom som kan likna ett flertal olika neurologiska tillstånd ställs ofta diagnosen då barnen har en mer manifest progress i sjukdomen och således har missat behandlingsfönstret för genterapi (framförallt seninfantil form).

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en förmåga att hitta och utesluta det aktuella tillståndet, med god precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde). Metodens precision ska vara utvärderad i relevant population och i flera oberoende studier. Testmetoden ska kunna diagnostisera tillståndet i en fas där åtgärder kan sättas in med god effekt. Eventuella likvärdiga testmetoder kan utvärderas i samma bedömning. Ibland behövs kompletterande tester efter ett första positivt screeningtest för att säkerställa en diagnos eller behov av åtgärder. I dessa fall ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade.

Nyföddhetsscreening för MLD kan utföras genom en tvåstegs biokemisk screening, följt av ett tredje steg med genetisk testning. Den biokemiska screeningen mäter sulfatidnivåer (C16:0 och C16:1-OH) som första steg följt av enzymmätning av ARSA som en andrastegsanalys för att minska falskt positiva resultat. Både första-, och andralinjeanalyserna har utförts med vätskekromatografi-tandem masspektrometri (LC-MS/MS) i torkade blodfläckar. Som tredje steg, för att bekräfta det positiva biokemiska screeningresultatet och utesluta biokemiskt liknande sjukdomar, har genetisk analys av *ARSA*-genen använts. Norge är hittills det enda land i världen med nationell screening för MLD och där använder de ovan beskrivna trestegstest.

Validering av screeningmetod och pilotprogram

Screeningmetoden för MLD har validerats i publicerade studier och i SBU:s rapport beskrivs resultat från flera studier där olika screeningstrategier har använts med syftet att få fram lämpliga tröskelvärden för sulfatidnivåer och ARSA-enzymaktivitet (8). Studierna är publicerade mellan 2021 och 2024 och omfattar totalt 140 291 prover från nyfödda. Utifrån resultaten kan man dra slutsatsen att en trestegsanalys av förhöjda sulfatider, nedsatt aktivitet av ARSA-enzymet och genetisk analys av *ARSA*-genen har en mycket hög specificitet (100%). Det går dock inte att säkert uttala sig om metodens sensitivitet då det krävs studier med lång uppföljningstid för att identifiera om det finns falskt negativa fall.

Resultaten från pilotstudierna är presenterade i tabell 2. Kortfattat har man i Washington 2021 screenat 27 000 nyfödda. Nivåer av C16:0-sulfatid analyserades (förstalinjeanalys), följt av ARSA enzymaktivitetsmätning för individer med sulfatidnivåer över gränsvärde och slutligen sekvensering av *ARSA*-genen för dem som har enzymaktivitet under gränsvärde (18).

I Tyskland pågår en större pilotstudie och resultaten från de första 109 259 screenade har publicerats (4). Som förstalinjeanalys mättes C16:0 och C16:1-OH följt av ARSA enzymaktivitet och sekvensering av *ARSA*-genen. Även sekvensering av generna *SUMF1* och *PSAP* genomfördes då generna är associerade med biokemiskt liknande tillstånd, multipel sulfatasbrist (MSD) och saposin B-brist. Endast barn med två kliniskt relevanta varianter i *ARSA* genen rapporterades som positiva i screeningen, ARSA pseudobrist och de med MSD eller saposin-B-brist rapporterades inte. Screeningstudien identifierade tre barn med MLD och visade på 100% specificitet för screeningstestet.

En mindre pre-pilotstudie har genomförts i UK där 3697 screeningprover analyserades med ett tvåstegstest, sulfatidanalys (C16:0) följt av ARSA enzymmätning (19). Studien identifierade 11 prover som visade på sulfatidnivåer över gränsvärdet, dessa togs vidare till ARSA enzymanalys och samtliga bedömdes som screening negativa.

Alla tre studier använde prover från MLD-patienter för att validera testmetoderna och sätta tröskelvärden för de två första analyserna som sedan användes i screeningen. Det är inte möjligt att beräkna sensitivitet för studierna eftersom data för falskt negativa fall saknas. För att undersöka sensitivitet skulle det krävas studier med lång uppföljningstid.

Tabell 2: Pilotstudiernas resultat. Tabell tagen från SBU:s underlag (8)

Studie	Test 1: Antal prov med avvikande sulfatidnivåer av totalt antal testade	Test 2: Antal prov med avvikande ARSA enzymaktivitet av totalt antal testade	Positivt gentest av totalt antal gentestade
Hong 2021 (18)	195/27 335(0,71 %)	2/122 ^A (1,6 %)	1/2 (50 %)
Laugwitz 2024 (4)	381/109 259 (0,35 %)	20/230 ^B (8,7 %)	3/381 ^C (15 %) ^D
Wu 2024 (19)	11/3 697 (0,30 %)	0/11 (0 %)	0/0 (0 %)

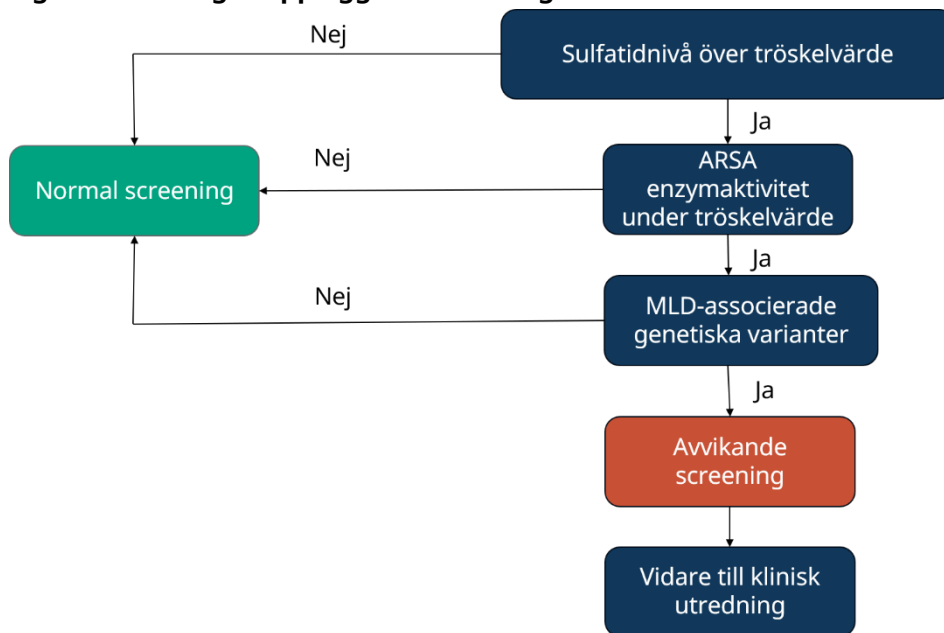
Tröskelvärde för sulfatidnivåer var ≥ 170 nmol/l, Tröskelvärde för enzymaktivitet anges som < 20 % av normal ARSA enzymaktivitet (18, 19), och som ARSA enzymaktivitet $\leq 0,015$ $\mu\text{mol/L/h}$ (4). ^AEndast 122/195 avvikande sulfatidprover kunde analyseras med test 2. ^BEndast 230/381 avvikande sulfatidprover kunde analyseras med test 2. ^CGentest gjordes på alla 381 prov som föll ut i första steget. ^DAndel i procent beräknat utifrån hittade fall i test 2.

Flera länder utreder en inkludering av MLD i sitt program för nyföddhetsscreening, men i nuläget är det bara Norge som har påbörjat nationell screening för MLD (12). Då Norges screeningprogram kom igång i januari 2025 finns det inga relevanta data att rapportera än.

Möjligt svenskt upplägg

Nyföddhetsscreening för MLD kan genomföras i en torkad blodfläck på filterpapper (3,2mm i diameter per analys) som tas från PKU-provet. Specifikt eftersöks förhöjd nivå av sulfatiderna C16:0 och/eller C16:1-OH samt låg ARSA enzymaktivitet. Vid positivt utfall av dessa två analyser genomförs ett tredje steg med gensekvensering av *ARSA* (se Figur 3). I dessa fall skulle screeningpositiva MLD-fall bedömas utifrån sulfatidnivåer, enzymaktivitet i ARSA samt genetiska förändringar i *ARSA* genen. Gensekvensering kan också utföras för att påvisa kända pseudobristvarianter i *ARSA* samt patogena varianter i *SUMF1* och *PSAP* men positivt fynd i denna analys kräver inte att man kallar in barnet för ett uppföljande prov.

Figur 3. Föreslaget upplägg för screeningtest för MLD



Screeningen sker med en trestegsalgoritm: först test av sulfatidnivåer, följt av analys av ARSA enzymaktivitet och sedan sekvensering av ARSA

Liknande metoder används redan på PKU-laboratoriet vid screening för andra sjukdomar inklusive viss genetisk analys för att urskilja genvarianter som inte ska rapporteras ut. Barn med avvikande screeningutfall förväntas vara presymtomatiska vid screeningtillfället och rapporteras ut till metabola centra för diagnostisk konfirmering av MLD och fortsatt klinisk uppföljning.

5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt

Det ska finnas effektiva åtgärder för det tillstånd som screeningen avser att upptäcka. Dessutom ska åtgärderna kunna utföras i en tidig fas, och ge ett bättre resultat i form av minskad dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning, än om tillståndet upptäcks kliniskt, i en senare fas. Detta beskrivs bäst i randomiserade kontrollerade studier, men sådana är svåra, och ofta oetiska, att utföra för att studera nyföddhetsscreening. Därför kan andra utgångspunkter behöva användas för värderingen. Det ska också vara beskrivet om screening är nödvändigt för att upptäcka tillståndet i en fas då åtgärderna ger stor effekt, till exempel om tillståndet orsakar irreversibla skador. Om tillståndet går att upptäcka i en tidig fas på annat sätt än genom screening, exempelvis via barnhälsovården, ska detta vara det prioriterade alternativet framför screening. Om det är oklart huruvida screening är nödvändigt för att effekten ska bli optimal, ska screeningens effekt ha utvärderats i randomiserade kontrollerade studier, eller i observationsstudier med kontrollgrupp. Screeningens ska då ha visat sig minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning till följd av tillståndet. Effekten ska i detta fall ha evidensgraderats. Vidare behöver man ta hänsyn till åtgärdernas negativa effekter. Det ska vara beskrivet om åtgärder som kan utföras tack vare screening har färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter att tillståndet har upptäckts kliniskt.

Baserat på vilken form av MLD patienten har och i vilket stadie av sjukdom hen befinner sig finns olika åtgärder att sätta in. Förutom olika symtomlindrande insatser behandlas patienter med stamcellstransplantation för att bromsa upp sjukdomsprogressen. I underlaget nedan redogör vi för effekter av allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och autolog hematopoetisk stamcellstransplantation efter ex-vivo genterapi (HSCT-GT) med störst fokus på den senare.

Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation efter ex-vivo genterapi (HSCT-GT)

Europeiska läkemedelsrådet (EMA) godkände 2020 läkemedlet atidarsagene autotemcel (CD34+ cellberikad population, transducerad med lentiviralvektor som kodar för human arylsulfatas A (*ARSA*) gen, autolog human) som behandling vid presymptomatisk seninfantil och tidig juvenil MLD, samt tidigt symptomatisk tidig juvenil MLD. Rådet för nya terapier (NT-rådet) rekommenderade användandet av detta läkemedel för samma indikation 2023 (se Ruta 1). I enlighet med indikationen måste således patienter med den allvarligaste formen behandlas innan de utvecklar symptom på central neurodegeneration, medan patienter med tidig juvenil form kan ha lindriga symptom (som lindrig motorisk nedsättning och visst förmodat tapp på IQ-skalan; GMFC-MLD $\leq$ M1 och $\geq$ IQ 85).

Ruta 1. NT-rådets rekommendation för Libmeldy

Utvärderad indikation: Libmeldy är avsett för behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (*ARSA*), med sänkt *ARSA*-enzymaktivitet som följd:

- hos barn med seninfantil eller tidig juvenil form, utan kliniska manifestationer av sjukdomen,
- hos barn med tidig juvenil form, med tidiga kliniska manifestationer av sjukdomen, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas.

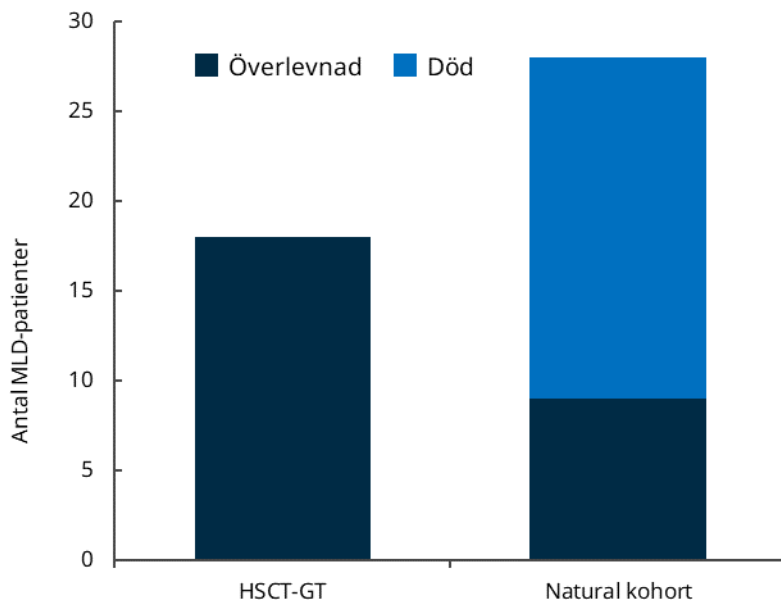
All behandling med genterapin ska initieras och utvärderas av behandlande läkare tillsammans med det nationella behandlingsrådet för metakromatisk leukodystrofi.

Den kliniska studien bakom godkännandet, en prospektiv fas I/II-studie, genomförs i Milano sedan 2004 där patienter med presymptomatisk seninfantil eller tidig juvenil form eller tidigt symptomatisk tidig juvenil MLD har behandlats med HSCT-GT och följs upp prospektivt (20-22). Studien är inte randomiserad utan de behandlade patienterna jämförs med en sk naturalhistorikkohort (med obehandlade barn). Resultat från studien visar på en betydande effekt på livslängd som är ihållande under mer än ett decennium (senaste rapporterade uppdatering 2024). Man ser även en klar effekt på överlevnad och bibehållen/lindrigt försämrad funktion av både motoriska och kognitiva funktioner (8). Ingen mortalitet relaterad till

behandling har noterats, men två symptomatiska patienter med tidig juvenil form progredierade snabbt trots behandling.

Figur 4. Behandlingseffekt på överlevnad

Antal patienter som överlevt efter behandling med HSCT-GT vid presymptomatisk seninfantil MLD jämfört med ingen behandling (en naturalhistorikkohort) (22). Medianåldern på de behandlade patienterna är 7,4 år.



En systematisk litteraturöversikt från SBU bedömer att det vetenskapliga underlaget är för otillräckligt för att man ska kunna uttala sig om effekten av behandlingen (8). Även om randomiserade studier på området behövs för att, enligt rådande evidensgraderingssystem, säkert kan påvisa effekt av HSCT-GT på funktion och mortalitet är det både praktiskt och etiskt problematiskt att nå en hög tillförlitlighet för behandlingar av svåra och sällsynta sjukdomar. Socialstyrelsens underlag kompletterar även SBU:s underlag med nyss publicerade långtidsuppföljningsdata av patienter behandlade med HSCT-GT (25 april 2025) med medianuppföljning på 7 år och 13 år som längsta uppföljningstid (22). Dessa data visar att några symptomatiska patienter med tidig juvenil form över tid har en tendens att tappa på kognitiva skalor medan presymptomatiska dito följer en normal utveckling.

Det finns således data som uppvisar att presymptomatisk behandling av de tidiga formerna av MLD med HSCT-GT ger en bibehållen långtidseffekt av kognitiva, språkliga och motoriska funktioner med få biverkningar av behandlingen (22). Vid symptomatisk sjukdom (tidig juvenil) ses i jämförelse med obehandlade patienter en klar effekt, men långtidsdata talar för viss långsam progress och några barn har progredierat relativt snabbt trots behandling. Detta talar för en bättre effekt om man identifierar och behandlar dessa patienter i presymptomatisk fas.

Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

HSCT har fram till för några år sedan varit den enda sjukdomsmodifierande behandlingsmöjligheten för MLD patienter. HSCT tillför friska donatorceller med normalt uttryck av ARSA-enzymet, varav vissa donatorceller utvecklas till monocyter som migrerar till CNS, bildar mikroglia och bidrar till återetablering av viss enzymatisk funktion och nedbrytning av sulfatider.

Innan HSCT-GT fanns tillgänglig har patienter med seninfantil och tidig juvenil MLD ibland erbjudits behandling med HSCT om de diagnosticerats i ett presymtomatiskt eller tidigt stadie av sjukdomen. Publicerade studier på behandlingseffekter präglas av heterogenitet och har uppvisat delvis varierande resultat, inte sällan med mortalitet och sjukdomsprogression hos patienterna trots behandlingsinsats (8). Även patienter med sent debuterande MLD (senjuvenil och adult form) sjukdom erbjuds HSCT vid presymtomatiskt eller tidigt symptomatiskt stadie av sjukdomen. Kunskapen kring effekt av HSCT på MLD sjukdomsprogression är inte tillförlitlig då studiedata är begränsade, baseras på studier av varierande kvalitet och det finns osäkerheter kring de långsiktiga effekterna (8). En expertpanel inom MLDi-nätverket rekommenderar behandling med HSCT för senjuvenil och adult MLD med presymtomatisk och tidigt symptomatisk sjukdom (23).

Konklusion

För att ha effekt av HSCT-GT måste man upptäcka och behandla patienterna med seninfantil form av MLD innan sjukdomen ger symptom från centrala nervsystemet (sk presymtomatisk fas) och patienter med tidig juvenil form får bara ha milda symptom om de ska komma i fråga för behandlingen, dvs de måste snabbt komma till diagnos efter symptomdebut. Idag kan i princip bara syskon till patienter med symptomatisk MLD upptäckas i tid för behandling. Generellt vid MLD (gäller både HSCT-GT för de tidiga formerna och HSCT för de senare) är det således avgörande med tidig (och helst presymtomatisk) diagnos så att behandling kan sättas in så snabbt som möjligt för att uppnå bäst effekt och förhindra att irreversibla skador av sjukdomen uppstår.

6. Screenings konsekvenser för populationen ska vara klarlagda och acceptabla

Endast en liten del av dem som går igenom en screeningundersökning kommer att ha medicinsk nytta av den. För en del kommer nyttan att vara osäker och för andra kommer de negativa effekterna vara övervägande. Konsekvenserna för populationen ska vara klarlagda och ha bedömts vara acceptabla. Det kan till exempel handla om:

- att mildare former av ett tillstånd identifieras i screeningen än i vården i övrigt. Eventuell uppföljning av dessa individer ska redovisas.
- att falskt negativa resultat kan leda till en senare diagnos då tillståndet kan avfärdas av vården eftersom screeningen upptäcker de allra flesta barn med tillståndet.
- att det kan vara svårt att fastställa en diagnos, vilket innebär att en utredning kan behöva pågå en längre tid.
- att screeningen kan leda till bifynd, det vill säga att andra tillstånd än de avsedda upptäcks, om metoden inte är specifik för det tillstånd som eftersöks.
- att olika typer av anlagsbärarskap kan upptäckas i screeningen.

Det finns i nuläget inga kontrollerade studier som jämför nyföddhetsscreening för MLD mot klinisk detektion av MLD. Då sjukdomen är sällsynt och allvarlig kan man nog varken av praktiska eller etiska skäl förvänta sig att sådana studier kommer att publiceras. Den information som finns att tillgå är data på behandlingseffekter (se punkt 5) och "real world" data från pilotstudier. Som beskrivits i *kriterium 5* är nyföddhetsscreening för MLD nödvändig för att upptäcka sjukdomen innan irreversibla skador har uppkommit så att behandling är möjlig och ger störst effekt. Detta gäller generellt för alla former av MLD men för de tidiga formerna i synnerhet. Det finns dock viss problematik med att screena för MLD.

Sjukdomen är heterogen och klassificeras i fyra olika former baserat på ålder vid symtomdebut. Alla former är progressiva och orsakar omfattande skador på bland annat kognition och funktion, men det finns en betydande skillnad i svårighetsgrad (se *kriterium 1*). En central utmaning vid screening för MLD är att bestämma vilka former av MLD som screeningen avser att hitta. En

bred ansats är att screeningen ska hitta alla former av MLD, både tidiga och sena. De som faller ut positiva kommer då ha olika nytta av att identifieras genom screening. Även de sena formerna av MLD får möjlighet till behandling innan tydliga symptom uppkommit men behöver följas upp regelbundet över, ibland, lång tid med allt vad det medför i form av oro, stigmatisering och resursåtgång. En *snäv ansats* innebär att screeningprogrammet enbart ämnar identifiera de svåraste formerna av sjukdomen som kan få behandling inom kort efter diagnos (seninfantila eller tidigt juvenila fall). En sådan definition avgränsar bort sena MLD-former där ett positivt utfall innebär ett långt tidsintervall mellan diagnos och symptomdebut.

Ytterligare en svårighet är att det genetiska fyndet kan ofta, men inte alltid, användas för att förutsäga vilken form av MLD som patienten förväntas utveckla. Detta blir särskilt utmanande för genvarianter av MLD som inte tidigare är kända (se kriterium 2), vilket medför svårigheter för screeningtestets diagnostiska träffsäkerhet. En omfattande rapportering leder till att man identifierar alla former av MLD där vissa av patienterna inte har någon nytta av att bli identifierade förrän om många år. En mer restriktiv rapportering leder till en större andel falskt negativa, vilket innebär förlorade möjligheter för tidig behandling och därmed potentiellt mycket allvarliga hälsokonsekvenser.

I detta underlag presenteras 3 olika scenarier som beskriver hur screeningalgoritmen kan lägga upp (se även Figur 5 A och B). Utifrån varje scenario listas konsekvenserna av screeningen för hela populationen som testas.

Scenario 1. Omfattande rapportering

Målet med strategin är att hitta den absoluta majoriteten av MLD-fall (samtliga 4 former)*

Rapporteras ut som positiva i screeningtestet: Alla patienter med positiv sulfatid-/enzym-screening och två *ARSA*-varianter i homozygot eller sammansatt heterozygot form. Dessa kan vara patogena/sannolikt patogena eller ovanliga oklara varianter som misstänks vara sjukdomsorsakande.

* exkluderar bifynd, såsom normalvarianter och pseudobristvarianter i *ARSA*-genen, samt sjukdomsorsakande genvarianter i *PSAP*- och *SUMF1*-generna.

Konsekvenser:

- Mycket få falskt negativa fall, dvs MLD-patienter där man inte kan identifiera två potentiellt sjukdomsorsakande genetiska varianter missas.
- Ytterst liten risk för falskt positiva, dvs inte MLD.

- Inkonklusiva MLD-fall: Vissa patienter med osäker prognos kan identifieras (uppskattas till 15–20% av alla fall). Dessa kräver noggrann klinisk uppföljning för att identifiera tillkomst av subkliniska symtom. Några kan få tillgång till behandling efter något år medan andra erbjuds behandling först efter många års uppföljning.
- En följd är att man kan komma att identifiera attenuerade, sena debutformer som annars skulle förbli odiagnostiserade.

Scenario 2. Selektiv rapportering

Målet är att med säkerhet hitta alla MLD-fall som kommer utveckla seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed vara aktuella för HSCT-GT men samtidigt sortera bort de MLD-fall som man med säkerhet vet har en sen form. Mycket låg acceptans för falskt negativa fall.

Rapporteras ut som positiva i screeningstestet: Alla patienter med positiv sulfatid-/enzym-screening och två *ARSA*-varianter i homozygot eller sammansatt heterozygot form*, *förutom* de med genotyper som är associerade med en känd och uteslutande sen debut (som exempelvis [c.1283C>T];[c.1283C>T] och [c.542T>G];[any variant]).

*exkluderar bifynd, såsom normalvarianter och pseudobristvarianter i *ARSA*-genen, samt sjukdomsorsakande genvarianter i *PSAP*- och *SUMF1*-generna.

Konsekvenser:

- Mycket få falskt negativa av tidiga fall. Man missar enbart tidigt debuterande MLD-patienter där man inte kan identifiera två potentiellt sjukdomsorsakande genetiska varianter.
- Falskt positiva: Man kommer fortfarande identifiera några sena fall men färre än i scenario 1. Ytterst liten risk för falskt positiva som inte har MLD.
- Inkonklusiva fall: Vissa patienter med osäker prognos kan identifieras (uppskattas till 15–20 % av alla fall). Dessa kräver noggrann klinisk uppföljning för att identifiera tillkomst av subkliniska symtom. Några kommer få behandling efter något år medan andra erbjuds behandling först efter många års uppföljning.
- Sen debut-fall förblir oidentifierade inom screeningprogrammet och kommer kräva klinisk diagnostik för att kunna behandlas med HSCT.

Scenario 3. Restriktiv rapportering

Målet är att hitta MLD-fall som med säkerhet har seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed kan vara aktuella för HSCT-GT men säkert exkludera alla sena former av MLD. Acceptans för en högre andel falskt negativa fall.

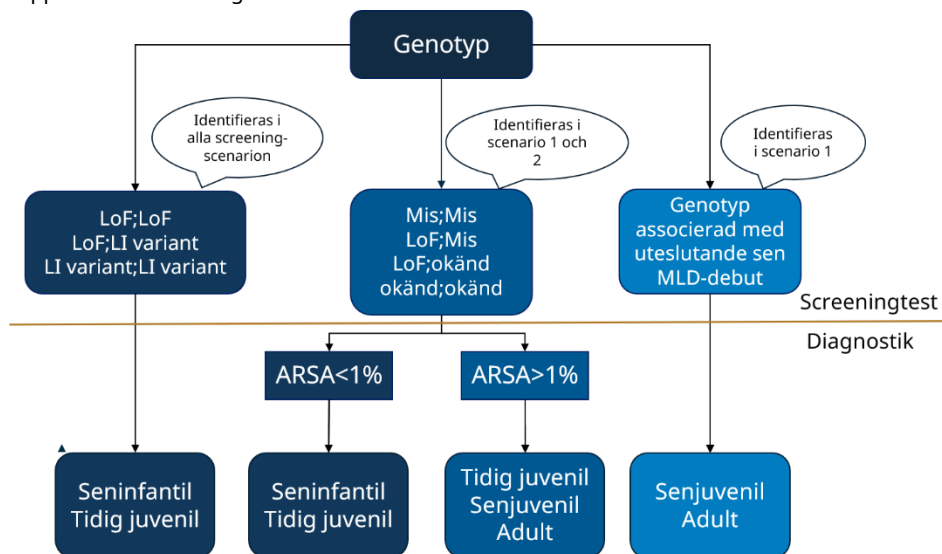
Rapporteras ut som positiva i screeningtestet: Endast patienter med positiv sulfatid-/enzym-screening som har patogena/sannolikt patogena *ARSA*-varianter där **båda** allelerna är LoF eller tidigare beskrivna seninfantil-associerade (kända LI-varianter).

Konsekvenser:

- Tydlig risk för falskt negativa fall: Seninfantila och tidigt juvenila fall skulle missas om det genetiska fyndet inte tidigare beskrivits vid seninfantil form. Dessa fall skulle inte få möjlighet till genterapi och flera tidiga juvenila fall kräva en tidig klinisk diagnos för att nå fönstret då genterapi är möjlig.
- Fynd av falskt positiva fall är osannolikt.
- Inga fynd av inkonklusiva fall, dvs ingen identifiering av patienter med osäker prognos som behöver tät uppföljning över längre tid.
- Sent debuterande fall förblir oidentifierade inom screeningprogrammet och skulle kräva klinisk diagnos för behandling med HSCT.

Figur 5. Illustrationer för respektive scenarier: Omfattande rapportering (Scenario 1), Selektiv rapportering (Scenario 2) och Restriktiv rapportering (Scenario 3).

A. Bilden visar vilka fall av MLD som rapporteras ut som positiva och vilka som inte rapporteras i screeningen utan behöver identifieras kliniskt.



B. Bilden visar vilka fall av MLD som rapporteras ut som positiva och vilka som inte rapporteras i screeningen utan behöver identifieras kliniskt.

	Seninfantil	Tidig juvenil	Senjuvenil	Adult	
Scenario 1					Andel som rapporteras ut
Scenario 2					Andel som inte rapporteras
Scenario 3					

7. Testmetoden och den fortsatta utredningen ska vara acceptabel

Majoriteten av den avsedda populationen ska uppfatta screening-programmets testmetod och eventuella fortsatta utredning som acceptabla. Det kan till exempel innebära att screeningundersökningen inte tar orimligt lång tid, och att testet och den eventuella vidare utredningen har en rimlig fysisk och psykisk påverkan. Om test-metoden innehåller en genetisk komponent behöver detta beaktas särskilt. När screeningpopulationen inte själva kan ta ställning till screeningen (som i detta fall vid nyföddhetsscreening) ska screeningen vara acceptabel för ställföreträdare (såsom vårdnads-havare). Bedömning av individernas acceptans av testet och utredningen kan göras till exempel utifrån andra länders deltagande och erfarenheterna från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

Nyföddhetsscreeningen, det så kallade PKU-provet, är ett blodprov som erbjuds alla nyfödda barn i Sverige. Även nyanlända barn under 8 års ålder erbjuds att ta PKU-provet enligt den nationella rekommendationen. Syftet med PKU-provet är att hitta barn med någon av ett antal sällsynta men allvarliga medfödda sjukdomar som går att behandla och där en tidig diagnos är viktig för prognosen.

Test för MLD föreslås ingå som en del i den nyföddhetsscreening som redan sker med PKU-provet. I denna tas blodprov på nyfödda barn så snart som möjligt efter 48 timmars ålder. Denna tidpunkt är en kompromiss mellan sensitiviteten att upptäcka de olika ingående tillstånden (tillräckligt med tid för ackumulation av biokemiska substanser som ska mätas) och att tillräckligt snabbt identifiera tillstånd med tidig symptomdebut för behandling innan symptom uppstår. Blodprovet droppas på ett filtrerpapper och skickas med post till PKU-laboratoriet vid Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS), Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm. Tiden från födelse till färdig analys är idag, i de flesta fall, ca en vecka. Om något analysresultat inte är normalt kallas barnet in för kontroll på något av de för respektive sjukdom ansvariga.

Följsamheten är mycket hög. Antalet barn vars vårdnadshavare erbjuds PKU-provet är cirka 100 000 per år och täckningsgraden för de som väljer att genomföra testet är i princip 100 procent. Screeningtestet för MLD innehåller en genetisk komponent för ett fåtal av de barn som screenas.

Tidigare utökningar av screeningprogrammet med nya sjukdomar där genetiska analyser ingår (SCID 2019 och SMA 2023) har inte påverkat täckningsgraden.

8. Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen

Det ska finnas åtgärder för tillståndet som är allmänt accepterade av deltagarna i screeningprogrammet (i detta fall barnens ställföreträdare), oavsett om den enskilda individen har symtom eller inte.

Åtgärderna för de nyfödda med MLD som identifieras i screeningen beror delvis på vilken form av MLD som barnen bedöms utveckla samt vilken screeningstrategi som implementeras (se *kriterium 6*).

Åtgärder efter positivt utfall i screeningen

Alla vårdnadshavare till barn som faller ut som positiva i screeningen ska i rimlig tid kontaktas för vidare information och konfirmerande provtagning. För att säkerställa diagnosen ska prover skickas för ny genetisk analys (barn + biologiska föräldrar), samt prover på barnet (urin-sulfatid och ARSA-aktivitet i blod). Det genetiska fyndet kan ibland, men inte alltid, användas för att förutsäga vilken form av MLD som patienten förväntas utveckla. För vissa *ARSA*-varianter kommer det vara lättare att predicera sjukdomsform medan andra genvarianter är mer variabla eller okända (se *kriterium 2*). Kunskapen kring vilka varianter i *ARSA* som orsakar vilken form av MLD ökar över tid. En sammanvägd bedömning görs efter konfirmerande utredning för att bedöma om barnet kommer utveckla en tidig eller sen form av sjukdomen eller om utfallet är osäkert. Vid ARSA-aktivitet $<1\%$ av normalt visar publicerade data från en större kohort MLD patienter att samtliga barn utvecklar en tidig form av MLD, medan ett fåtal barn med seninfantil MLD har ARSA-aktivitet $>1\%$ (10). Efter denna prediktion kommer barnen följas upp olika beroende på vilken form de bedöms utveckla.

Uppföljning av screeningpositiva barn

Oavsett form av MLD behöver screeningpositiva barn följas upp för att på ett så optimalt vis som möjligt ta beslut om rätt tid för behandling. Detta kan

göras i enlighet med den uppföljningsalgoritm som föreslagits av det europeiska nätverket för MLD (7). Nätverket består av kliniska forskare och experter på MLD som tillsammans utfärdat konsensusbaserade rekommendationer för ett screeningprogram för MLD. Ett möjligt uppföljningsschema för baserat på form av MLD beskrivs nedan i detta avsnitt. Uppföljningsschemat är modifierat för att vara rimligt ur en klinisk kontext så att barn som förväntas utveckla en senare form av MLD följs upp med täta kontroller endast de första 7 åren. Vad som ingår i respektive bedömning listas i Ruta 2.

Ruta 2. Uppföljningsbedömningar

Basbedömning

- Utvärdering av utvecklingsmilstolpar
- Neurologisk undersökning

Omfattande bedömning

- Neurologisk undersökning
- Klassificering av grovmotorisk funktion för MLD (GMFC-MLD)
- MRT-undersökning av hjärnan
- Neurografi
- Ultraljud av gallblåsan
- Neuropsykologisk bedömning

Åtgärder för predicerad seninfantil eller tidig juvenil form

(relevant för alla screeningscenarier)

Barn som bedöms utveckla en tidig form av MLD bör erbjudas behandling med HSCT-GT enligt NT-rådets rekommendation.

Uppföljning

Barn som bedöms utveckla tidig form av MLD följs upp med basbedömning var tredje månad samt en omfattande bedömning (se Figur 8). Detta tills de uppnår rätt vikt för behandlingsindikation för HSCT-GT.

Behandling

HSCT-GT ska endast administreras en gång och den måste ges vid ett kvalificerat behandlingscenter med erfarenhet av behandlingen. Vid förväntad seninfantil MLD sker planerad stamcellsskörd (steg 1 i behandlingen) så snart som möjligt efter att barnet nått 7 kg (ca 6-9

månaders ålder) och stamcellstransplantationen med de autologa (egna) stamceller som genomgått genterapi utanför kroppen (*ex vivo*) sker 6–8 veckor därefter. Barnet är sedan inneliggande på behandlingscentrat i cirka 4–12 veckor tills benmärgen återhämtat sig och barnet inte längre bedöms som svårt infektiöskänsligt. Barn med förväntad tidig juvenil MLD skördas något senare (8 kg, 8–12 mån) och genomgår därefter samma procedur som seninfantil form.

Åtgärder för predicerad senjuvenil eller adult form

(relevant i screeningsscenario 1: Omfattande rapportering)

För barn som bedöms utveckla sen form av MLD kan HSCT med blodstamceller från en frisk givare erbjudas i ett senare skede. Behandlingen bör inte ges för tidigt i det presymtomatiska skedet med tanke på de risker och biverkningar som finns för behandlingen. Den bör inte heller ges när sjukdomen har progredierat allt för mycket och börjat ge tydliga kliniska symptom.

Uppföljning

För att hinna upptäcka tidiga tecken på subkliniska symtom föreslås att barn som bedöms utveckla sen form av MLD följs upp med en basbedömning var sjätte månad samt en omfattande bedömning årligen tills de uppnår 7 års ålder. Detta för att inte missa en eventuell tidigare form som ska erbjudas HSCT-GT. Därefter sker basbedömningen varje år och den omfattande bedömningen vartannat år (se Figur 8).

Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

Förberedelser, eftervård och de stora risker behandlingen innebär gör transplantationen till en mycket krävande procedur. Före transplantationen sker behandling med cytostatika (sk konditionering), för att ta bort de egna stamcellerna. Givarens blodstamceller infunderas sedan och återväxer i patientens märg. Det tar sedan cirka ett till två år innan det nya immunförsvaret fungerar helt normalt. För att förhindra infektioner och undvika en avstötningsreaktion från de nya cellerna ges antibiotika och immunhämmande läkemedel under många månader efter transplantationen. Efter att patientens nya benmärg börjat fungera kommer en viss typ av celler (monocyter) migrera till hjärnan och utvecklas till sk mikroglia. Där kommer de producera ARSA-enzym som kan tas upp av omkringliggande hjärnceller och bromas sjukdomsprogressen.

Åtgärder vid okända eller svårtolkade genetiska varianter

(relevant i screeningsscenario 1 och 2: Omfattande och selektiv rapportering)

Att förutsäga sjukdomsdebut för identifierade MLD-fall där genotypen är inkonklusiv kommer vara en utmaning för screeningen. För de barn som visar sig utveckla seninfantil eller tidig juvenil form kommer frekventa och regelbundna uppföljningar vara avgörande för att sätta in HSCT-GT snabbt vid tecken på subklinisk sjukdom (dvs i presymptomatisk fas).

Uppföljning

För de barn där det inte med tillräcklig säkerhet går att förutsäga vilken form av MLD som kommer utvecklas föreslås en åldersspecifik uppföljning (se Figur 8). Upp till 7 års ålder föreslås en basuppföljning var tredje månad och en omfattande bedömning var 6:e mån. Om patienten visar tecken på sjukdomsprogress innan 7 års ålder tolkas det som en tidig form och patienten kan erbjudas HSCT-GT. Efter 7 års ålder föreslås barnen följas upp enligt samma schema som för de sena formerna, dvs en basbedömning årligen samt en omfattande bedömning vartannat år. Detta för att kunna erbjuda HSCT vid optimal tidpunkt.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Metakromatisk leukodystrofi - kunskapsdatabas över sällsynta diagnoser [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/metakromatisk-leukodystrofi/>].
2. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63.
3. Chang S-C, Bergamasco A, Bonnin M, Bisonó TA, Moride Y. A systematic review on the birth prevalence of metachromatic leukodystrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024;19(1):80.
4. Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N, Oliva P, Kasper AR, Teunissen CE, et al. Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1256-8.
5. Mahmood A, Berry J, Wenger DA, Escolar M, Sobeih M, Raymond G, et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol*. 2010;25(5):572-80.
6. Chang SC, Eichinger CS, Field P. The natural history and burden of illness of metachromatic leukodystrophy: a systematic literature review. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):181.
7. Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, Beck-Wödl S, Bergner C, Bernard G, et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;49:141-54.
8. SBU. Nyföddhetsscreening för Metakromatisk leukodystrofi. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2025. SBU Bereder 397. [accessed date]. Available from: <https://www.sbu.se/397>
9. Elgün S, Waibel J, Kehrner C, van Rappard D, Böhringer J, Beck-Wödl S, et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):136.
10. Santhanakumaran V, Groeschel S, Harzer K, Kehrner C, Elgün S, Beck-Wödl S, et al. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges. *Mol Genet Metab*. 2022;137(3):273-82.
11. Trinidad M, Hong X, Froelich S, Daiker J, Sacco J, Nguyen HP, et al. Predicting disease severity in metachromatic leukodystrophy using protein activity and a patient phenotype matrix. *Genome Biol*. 2023;24(1):172.

12. (Norge) R. Høring – Forslag til endringer i forskrift om genetisk masseundersøkelse av nyfødte 2024 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/horing-forslag-til-endringer-i-forskrift-om-genetisk-masseundersokelse-av-nyfodte/id3037035/>].
13. Lugowska A, Amaral O, Berger J, Berna L, Bosshard NU, Chabas A, et al. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab*. 2005;86(3):353-9.
14. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/>].
15. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). MULTIPLE SULFATASE DEFICIENCY; MSD 2025 [Available from: <https://omim.org/entry/272200>].
16. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY DUE TO SAPOSIN B DEFICIENCY; MLDSAPB. 2025. [Available from: <https://omim.org/entry/249900>].
17. Adang LA, Bonkowsky JL, Boelens JJ, Mallack E, Ahrens-Nicklas R, Bernat JA, et al. Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States. *Cytotherapy*. 2024;26(7):739-48.
18. Hong X, Daiker J, Sadilek M, Ruiz-Schultz N, Kumar AB, Norcross S, et al. Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet Med*. 2021;23(3):555-61.
19. Wu THY, Brown HA, Church HJ, Kershaw CJ, Hutton R, Egerton C, et al. Improving newborn screening test performance for metachromatic leukodystrophy: Recommendation from a pre-pilot study that identified a late-infantile case for treatment. *Mol Genet Metab*. 2024;142(1):108349.
20. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*. 2022;399(10322):372-83.
21. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 2013;341(6148):1233158.

22. Fumagalli F, Calbi V, Gallo V, Zambon AA, Recupero S, Ciotti F, et al. Long-Term Effects of Atidarsagene Autotemcel for Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*. 2025;392(16):1609-20.
23. Schoenmakers DH, Mochel F, Adang LA, Boelens JJ, Calbi V, Eklund EA, et al. Inventory of current practices regarding hematopoietic stem cell transplantation in metachromatic leukodystrophy in Europe and neighboring countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):46.