

142 A. α -Mannosidose

Synoniemen:

Lysosomale α -Mannosidase deficiëntie
 α -Mannosidase deficiëntie
 α -Mannosidosis

Meest gebruikte naam:
 α -Mannosidose

Inleiding

α -Mannosidose is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Typen alpha-mannosidose

α -Mannosidose is een lysosomale stapelingsziekte waarbij zogenaamde 'oligosacchariden' worden gestapeld, wat zorgt voor een geestelijke en lichamelijke achteruitgang van de patiënt. De symptomen lijken sterk op die van de MPS-ziekten, waardoor patiënten vroeger ook in die groep werden ingedeeld. In de jaren '60 van de vorige eeuw bleek dat het om een andere groep ziekten ging. α -Mannosidose was in 1967 de eerste van de oligosacchariden die werd beschreven door een arts.

De symptomen van de ziekte kunnen in ernst variëren. Symptomen van de ernstigste vorm (type 1) komen al tot uitdrukking binnen het eerste levensjaar terwijl mildere vormen later in de kinderjaren of op volwassen leeftijd tot uitdrukking komen (type 2). Er is overigens niet een strikte scheiding tussen de typen, er komen veel tussenvormen voor.

Zeldzaamheid

Beide vormen van α -mannosidose zijn zeldzaam. Wereldwijd zijn er zo'n 200 patiënten bekend, maar mogelijk zijn er nog patiënten waarbij de diagnose nooit is gesteld. De schatting is dat de ziekte voorkomt in 1 op de miljoen levendgeboren kinderen.

Achtergrond

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte celonderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de Cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen

van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom.

Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Stapeling van korte eiwit- en suikerketens

De stoffen die niet worden afgebroken bij α -mannosidose, zijn zogenoemde 'oligosacchariden'. Dat zijn korte ketens van eiwitten en/of suikers. Het zijn stoffen die het lichaam nodig heeft om te groeien en voor stevigheid. Ze zitten bijvoorbeeld in botten of kraakbeen. In gezonde mensen worden zulke stoffen continu gemaakt en weer afgebroken. Zo worden ze steeds ververs. Het recyclen gebeurt in de lysosomen. Bij patiënten met α -mannosidose gaat er bij dat afbreken iets mis, waardoor het recycleproces ergens vastloopt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij kinderen met α -mannosidose is er iets mis met het enzym α -mannosidase. Dit enzym wordt niet of nauwelijks gemaakt, waardoor verschillende korte eiwit- en suikerketens niet kunnen worden afgebroken.

Verwante aandoeningen

α -Mannosidose hoort bij een groep van ziekten, de zogenaamde 'glycoproteïne stapelingsziekten'. Bij alle ziekten in deze groep is er een enzymdefect waardoor de lichaamscellen bepaalde korte eiwit- en suikerketens niet kunnen afbreken. De andere ziekten in deze groep zijn:

β -Mannosidose (defect enzym: β -mannosidase)

α -Fucosidose (defect enzym: α -fucosidase)

Sialidose (defect enzym: α -neuraminidase)

Galactosialidose (defect enzym: beschermfactor voor neuraminidase en β -galactosidase)

Aspartylglucosaminurie (defect enzym: aspartylglucosaminidase)

Schindler's ziekte (defect enzym: α -N-galactosaminidase)

Mucopolipidose 2 / I-cel ziekte (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

Mucopolipidose 3 (defect enzym: (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

Symptomen

Er zijn globaal genomen twee vormen van α -mannosidose te onderscheiden. De ernstige vorm, type 1, komt al vroeg bij kinderen aan het licht. Kinderen met deze infantiele vorm hebben ernstige symptomen en worden niet oud. De mildere vorm, type 2, wordt later in de kinderjaren of als de patiënt jongvolwassen is, ontdekt. Deze juveniele vorm is een stuk milder en de patiënten worden vaak ouder. Bij beide vormen zijn er nog wel gradaties in de ernst van de ziekte, waardoor een strikte indeling in één van de twee typen niet altijd mogelijk is.

Er is een aantal symptomen dat bij beide typen in meer of mindere mate voorkomt. Er is altijd een ontwikkelingsachterstand en de kinderen hebben vaak skeletafwijkingen. Typische uiterlijke kenmerken zijn een bollend voorhoofd en kaak, een afgeplatte neus, wijd uit elkaar staande, niet goed ontwikkelde tanden, een dikke tong en dikke lippen. De kinderen zijn gevoelig voor infecties en kunnen problemen hebben met hun oren en ogen.

Type 1

Bij kinderen met de ernstigste vorm van α -mannosidose, komen de eerste symptomen in het eerste levensjaar aan het licht. Zij hebben een ernstige verstandelijke handicap en duidelijke afwijkingen aan het skelet. Hun organen zijn ook vaak aangedaan door de ziekte: de lever en milt kunnen vergroot zijn, waardoor de kinderen een abnormaal bolle buik hebben. Ze zijn gevoelig voor infecties aan hun luchtwegen. Dat uit zich vaak in een hoorbare ademhaling. Doofheid kan bij deze kinderen nog verder bijdragen aan hun gebrekkige geestelijke ontwikkeling.

Kinderen met type 1 α -mannosidose worden niet oud, meestal tussen de 3 en 10 jaar.

Type 2

Bij de mildere vorm van α -mannosidose ontwikkelt het kind zich in eerste instantie volkomen normaal. Tijdens de peuterleeftijd verschijnen de eerste symptomen. De verstandelijke handicap komt later aan het licht en is meestal minder erg dan bij type 1. Ook de lichamelijke problemen zijn meestal minder prominent. Wel zijn de gewrichten vaak aangetast, waardoor de patiënten dunnere armen en benen hebben. Type 2 patiënten hebben vaak last van ernstige doofheid en kunnen last hebben van troebele ooglenzen of hoornvlies.

Als de kinderen in de puberteit komen, verergeren de ziekteverschijnselen meestal minder snel. Ze worden meestal 'gewoon' volwassen. In de adolescentie kunnen perioden met psychiatrische verschijnselen voorkomen: verwardheid, hallucinaties, angst en depressie.

Diagnose

α -Mannosidose wordt veroorzaakt door een gebrek aan het enzym α -mannosidase, dat verantwoordelijk is voor de afbraak en het hergebruik van korte suiker- en eiwitketens in de lichaamscellen. Van deze korte ketens (oligosacchariden) zijn meestal grote hoeveelheden in de urine van de patiënt te vinden. Bij het vermoeden dat een patiënt α -mannosidose heeft, wordt de urine dus eerst getest. De definitieve bevestiging van de diagnose wordt gemaakt door de enzymactiviteit te meten in het bloed of een stukje huid van de patiënt.

Het is mogelijk om prenataal onderzoek te laten verrichten wanneer er eerder een kind met α -mannosidose in de familie geboren is. Dit is echter geen routineonderzoek, vanwege de zeldzaamheid van de ziekte.

Behandeling

α -Mannosidose is, net als alle stofwisselingsziekten, niet te genezen. Recent is wel gebleken dat het in sommige gevallen mogelijk is om de achteruitgang van patiënten met α -mannosidose tot staan te brengen door middel van een transplantatie met beenmergcellen of stamcellen uit navelstrengbloed. Deze behandeling zal echter niet geschikt zijn voor alle patiënten met α -mannosidose. Op dit moment wordt de werking van enzymvervangings therapie bij patiënten getest. De eerste resultaten zijn gunstig. Daarnaast zijn alle vormen van behandeling gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, om kinderen zo aangenaam mogelijk te laten leven, omdat het niet mogelijk is de ziekte te genezen.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

142 B. β - Mannosidose

Inleiding

β -Mannosidose is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte celonderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom.

Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Stapeling van korte eiwit- en suikerketens

De stoffen die niet worden afgebroken bij alpha-mannosidose, zijn zogenoemde 'oligosacchariden'. Dat zijn korte ketens van eiwitten en/of suikers. Het zijn stoffen die het lichaam nodig heeft om te groeien en voor stevigheid. Ze zitten bijvoorbeeld in botten of kraakbeen. In gezonde mensen worden zulke stoffen continu gemaakt en weer afgebroken. Zo worden ze steeds ververs. Het recyclen gebeurt in de lysosomen. Bij patiënten met β -mannosidose gaat er bij dat afbreken iets mis, waardoor het recycleproces ergens vastloopt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij kinderen met β -mannosidose is er iets mis met het enzym β -mannosidase. Dit enzym wordt niet of nauwelijks gemaakt, waardoor verschillende korte eiwit- en suikerketens niet kunnen worden afgebroken.

Verwante aandoeningen

β -Mannosidose hoort bij een groep van ziekten, de zogenaamde 'glycoproteïne stapelingsziekten'. Bij alle ziekten in deze groep is er een enzymdefect waardoor de lichaamscellen bepaalde korte eiwit- en suikerketens niet kunnen afbreken. De andere ziekten in deze groep zijn:

α -Mannosidose (defect enzym: α -mannosidase)

α -Fucosidose (defect enzym: α -fucosidase)

Sialidose (defect enzym: α -neuraminidase)

Galactosialidose (defect enzym: beschermfactor voor neuraminidase en β -galactosidase)

Aspartylglucosaminurie (defect enzym: aspartylglucosaminidase)

Schindler's ziekte (defect enzym: α -N-galactosaminidase)

Mucopolidose 2 / I-cel ziekte (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

Mucopolidose 3 (defect enzym: (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).