

# Alfa-mannosidose

## Korte samenvatting

- Alfa-mannosidose is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- Alfa-mannosidose wordt veroorzaakt door mutaties in het MAN2B1-gen, dat codeert voor het enzym  $\alpha$ -mannosidase.
- De belangrijkste kenmerken van de ziekte zijn mentale retardatie, neurologische stoornissen van het bewegingsapparaat, skeletafwijkingen, immunodeficiëntie, gehoorbeperking en grove gelaatstrekken.
- Er worden drie vormen van de ziekte onderscheiden: type 1, een milde vorm zonder skeletafwijkingen, en type 2 met twee varianten: een gematigde en een ernstige vorm mét skeletafwijkingen.
- De levensverwachting is beperkt maar kan oplopen tot boven de 50 jaar.

## Wat is alfa-mannosidose? [1](#), [2](#), [3](#), [7](#)

Alfa-mannosidose is een autosomaal recessief erfelijke lysosomale stapelingsziekte. De ziekte wordt gekenmerkt door mentale retardatie, neurologische stoornissen van het bewegingsapparaat, skeletafwijkingen, immunodeficiëntie, gehoorbeperking en grove gelaatstrekken.

De meeste patiënten worden in de loop van het ziekteproces rolstoelafhankelijk. De levensverwachting varieert maar kan oplopen tot ouder dan 50 jaar.

## Classificatie van alfa-mannosidose

Het klinische beeld van alfa-mannosidose is zeer heterogeen en bestrijkt een breed spectrum van symptomen die variëren van licht tot zeer ernstig. Op basis hiervan, en van snelheid van ziekteprogressie, worden drie categorieën onderscheiden:

- **Type 1 - de milde vorm:** klinisch onderkend op een leeftijd > 10 jaar, met myopathie, langzaam progressief, zonder skeletafwijkingen.
- **Type 2 - de gematigde vorm:** klinisch onderkend op een leeftijd < 10 jaar, met myopathie, langzaam progressief; skeletafwijkingen en ataxie ontstaan vanaf 20-30-jarige leeftijd.
- **Type 2 - de ernstige vorm:** vroeg-infantiele ziektepresentatie, skeletafwijkingen, duidelijk progressief met vroegtijdig overlijden ten gevolge van primaire betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel of infectie.

Het merendeel van de patiënten past in het gematigde beeld van type 2.

## De oorzaak van alfa-mannosidose [1](#), [2](#), [3](#), [8](#)

Alfa-mannosidose wordt veroorzaakt door mutaties in het MAN2B1-gen en de daaruit voortvloeiende deficiëntie van het enzym  $\alpha$ -mannosidase.

# Het mechanisme van alfa-mannosidose [1](#), [2](#), [3](#), [8](#)

Door de deficiëntie van het enzym  $\alpha$ -mannosidase treedt een verstoring op van het glycoproteïne-katabolisme, wat leidt tot progressieve stapeling van mannose bevattende oligosacchariden in lysosomen en tot cellulaire disfunctie als gevolg daarvan.

Zie ook [Bèta-mannosidose](#) - een vergelijkbare aandoening, ook als gevolg van accumulatie van oligosacchariden in lysosomen, echter veroorzaakt door mutaties in een ander gen (MANBA).

## Symptomen van alfa-mannosidose [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#)

### Klinische presentatie

Het merendeel van de patiënten past in het beeld van type 2. Het klinische beeld is zeer heterogeen en bestrijkt een breed spectrum van symptomen die variëren van licht tot zeer ernstig.

Kinderen met  $\alpha$ -mannosidose vertonen meestal geen afwijkingen bij de geboorte en in hun vroege ontwikkeling. Kenmerkend is een Hurler-achtig uiterlijk; de faciale dysmorfie kan echter dermate subtiel zijn dat deze niet onmiddellijk herkend wordt. In sommige gevallen is bij de geboorte sprake van pes equinus (spitsvoet) of ontwikkelt zich hydrocefalie in het eerste levensjaar. Een veelvoorkomende oculaire afwijking is strabismus (in lichte mate).

In de loop van de tijd ontstaan geleidelijk symptomen van de ziekte. Kinderen met deze ziekte zijn wat onhandig, en het leren lopen gaat minder vlot dan zou moeten. De eerste tien levensjaren zijn er terugkerende infecties ten gevolge van immunodeficiëntie: verkoudheid, pneumonie, gastro-enteritis en soms urineweginfecties. Ook ernstige otitis media komt veel voor, meestal niet-bacterieel, die mogelijk mede oorzaak is van later gehoorverlies en verlies van spraak-taalvaardigheid. Bij alle patiënten is sprake van mentale retardatie in enigerlei mate.

Na 10-jarige leeftijd verdwijnen de infecties meer naar de achtergrond om plaats te maken voor psychomotorische en musculoskeletale symptomen, gehoorverlies, geleidelijke achteruitgang van mentale functies en spraak-taalvaardigheid. Psychiatrische symptomen (o.a. psychoses) worden gezien bij ongeveer een kwart van de patiënten; deze beginnen veelal laat in de puberteit of op jongvolwassen leeftijd.

Overige symptomen die kunnen optreden zijn communicerende hydrocefalie (op elke leeftijd) en hepatosplenomegalie; dat laatste is klinisch echter niet van betekenis.

De prognose is slecht: de meeste patiënten belanden in een rolstoel en worden sociaal-maatschappelijk afhankelijk van derden. Ook is de levensverwachting beperkt, hoewel er patiënten zijn die de 50 gepasseerd zijn.

## Symptomen op een rij

### Neurologisch

- [gedragsstoornissen/psychoses](#)
- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [psychomotorische retardatie](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)

- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [verlies van spraak-taalvaardigheid](#)
- [dysartrie](#)
- [motorische stoornissen](#)
- [ataxie](#)
- [hyperreflexie](#)
- [encefalopathie](#)
- [cerebrale atrofie \(op volwassen leeftijd\)](#)
- [communicerende hydrocefalie](#)

## **Musculoskeletaal**

- [grove gelaatstreken](#)
- [faciale dysmorfie](#)
- [macroglissie](#)
- [macrocefalie](#)
- [groeiachterstand \(in ernstige gevallen\)](#)
- [scoliose](#)
- [kyfose](#)
- [artropathie](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [myopathie](#)
- [myasthenie](#)
- [hypotonie](#)
- [spasticiteit](#)
- [spastische paraplegie](#)

## **KNO**

- [otitis media \(recidiverend\)](#)
- [gehoorverlies \(perceptief\)](#)

## **Respiratoir**

- [recidiverende respiratoire infecties](#)

## **Oculair**

- [strabismus](#)
- [nystagmus \(volwassenen\)](#)

## **Gastro-intestinaal**

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)

## **Endocrien**

- [hypothyreoïdie](#)

## **Hematologisch**

- [auto-immuunziekte \(SLE - systemische lupus erythematoses\)](#)

- [pancytopenie](#)

## Diagnostiek van alfa-mannosidose <sup>6, 7</sup>

### Klinische diagnose

Een vroegtijdige diagnose en behandeling van alfa-mannosidose verhoogt de kans op het succesvol vertragen van de progressiesnelheid van de ziekte.

Bij patiënten jonger dan 10 jaar kunnen de volgende symptomen wijzen op de aanwezigheid van alfa-mannosidose:

gehoorverlies en/of een vertraging in de spraak/taalontwikkeling, in combinatie met:

- vertraging in de ontwikkeling van cognitieve functies
- motorische stoornissen / evenwichtsstoornissen
- grove gelaatstrekken

Bij patiënten ouder dan 10 jaar kan een combinatie van de volgende symptomen aanleiding zijn voor een verdenking van alfa-mannosidose:

mentale retardatie en regressie van motorische functies en/of psychiatrische stoornissen, in combinatie met een voorgeschiedenis van:

- gehoorbeperking
- cognitieve stoornissen
- motorische stoornissen
- skeletafwijkingen / gewrichtsaandoeningen

### Klinisch-chemische diagnose

#### Enzymdiagnostiek

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de  $\alpha$ -mannosidase-activiteit in leukocyten.

#### DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het MAN2B1-gen die bij een individu alfa-mannosidose veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

#### Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het MAN2B1-gen bekend zijn.

# Behandeling van alfa-mannosidose

## Stamceltransplantatie

Door middel van stamceltransplantatie krijgt de patiënt enzymatisch gezonde beenmergcellen van een donor om zo het enzymtekort op te heffen.

## Enzymvervangende therapie

Door middel van enzymvervangende therapie wordt het enzymtekort gecompenseerd met intraveneus toegediend, kunstmatig vervaardigd recombinant enzym (ERT). Sinds 2018 is ERT in de Europese Unie beschikbaar voor de behandeling van alfa-mannosidose.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[Bezoek website](#)

## Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

## Nuttige links

- <https://www6.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten>

## Bronnen

1. Malm D, Frostad Riise Stensland HM, Edvardsen Ø, Nilssen Ø. The natural course and complications of alpha-mannosidosis —a retrospective and descriptive study. *J Inherit Metab Dis* (2014) 37:79–82.
2. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. GeneReviews® <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/>
3. Malm D, Nilssen Ø. Review: Alpha-mannosidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-21>
4. Thomas GH. 140: Disorders of Glycoprotein Degradation: αMannosidosis, βMannosidosis, Fucosidosis, and Sialidosis. OMMBID DOI: 10.1036/ommbid.170.
5. Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ, Fogh J, Dali CI, Lund AM. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1119-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016802>

6. Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:185-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25345101>
7. Guffon N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, Lund AM, Gil-Campos M, Parini R, Hennermann JB. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Molecular Genetics and Metabolism* Volume 126, Issue 4, April 2019, Pages 470-474. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.024>
8. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, et al. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1500. Published 2018 May 17. doi:10.3390/ijms19051500. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983820>