

## **168. Aspartoacylase deficiëntie (Canavan)**

### **Synoniemen:**

Ziekte van Canavan-Van Bogaert-Bertrand  
Spongy degeneration of the central nervous system  
Aspartoacylase deficiency / deficiëntie  
ASPA deficiency / deficiëntie  
N-Acetylaspartaat acidurie

Meest gebruikte naam:  
Ziekte van Canavan

### **Inleiding**

De ziekte van Canavan is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken waaronder hergebruik van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten. Ook is dit nodig voor groei en ontwikkeling van de hersenen en andere organen. Tevens is het vrijmaken van energie doel van de stofwisseling. 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, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

De ziekte van Canavan is genoemd naar de arts Myrtelle Canavan. Zij beschreef in 1931 voor het eerst een patiënt met de ziekte. Deze ziekte is een ziekte van de hersenen, waarbij de hersenen zijn aangedaan. De ziekte is een zogenaamde "leukodystrofie". Dit wil zeggen een ziekte van de witte stof van de hersenen en/of het ruggemerg.

Leukodystrofieën zijn erfelijke en progressieve wittestofziekten. Wittestofziekten hebben heel veel verschillende oorzaken.

Iedere leukodystrofie wordt veroorzaakt door een specifieke genafwijking, die leidt tot een abnormale ontwikkeling of afbraak van de witte stof in de hersenen en/of ruggemerg. Deze afbraak leidt tot verschillende neurologische problemen.

### *Witte stof*

De term 'leukodystrofie' is een verzamelnaam voor alle progressieve erfelijke aandoeningen die invloed hebben op de witte stof van de hersenen en het ruggemerg. Hersenen en ruggemerg vormen samen het centrale zenuwstelsel. De term stamt van het Griekse woorden "leuko"= wit, dat verwijst naar de witte stof in de hersenen, en "dystrofie" = afbraak, dat verwijst naar de progressieve aantasting van de witte stof. Witte stof in de hersenen is wit door de aanwezigheid van myeline. Dit is een vetachtige substantie die als isolatielaagje rond zenuwvezels aanwezig is. Myeline is te vergelijken met de isolatie om een elektriciteitsdraad.

Er zijn vele soorten leukodystrofieën geïdentificeerd, waaronder de ziekte van Alexander, ziekte van Krabbe, Metachromatische leukodystrofie, de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher, 4H syndroom, X-gebonden Adrenoleukodystrofie, ziekten in het spectrum van Zellweger, ziekte van Refsum, ziekte van Canavan,

Cerebrotendineuze Xanthomatose, Vanishing White Matter en Megalencephale Leukoencefalopathie met Subcorticale Cysten. Deze ziekten worden apart uitgebreider besproken. De oorzaken zijn verschillend, maar in alle gevallen wordt de witte stof van de hersenen beschadigd en zijn de symptomen vergelijkbaar. Soms is de onderliggende oorzaak van een witte stofziekte (nog ) niet bekend . Dat er sprake is van een witte stof ziekte is meestal met een MRI onderzoek vast te stellen.

#### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Kinderen met de ziekte van Canavan hebben een gebrek aan het enzym aspartoacylase. Doordat zij dat enzym missen, kunnen zij de stof N-acetyl-aspartaat (NAA) niet afbreken. NAA stapelt zich op in de witte stof, die daardoor kapot gaat. Er komen allemaal blaasjes in de myeline, die uiteindelijk ook verloren gaat. Hoe deze afbraak van myeline precies in zijn werk gaat, is nog onbekend, maar het is duidelijk dat het de symptomen van de ziekte verklaart.

#### *Zeldzaamheid*

De ziekte van Canavan is een zeldzame ziekte. Hoewel hij bij alle bevolkingsgroepen voorkomt, is de ziekte het vaakst beschreven bij Joodse bevolkingsgroepen uit Oost-Europa, de Ashkenazi-Joden.

#### **Symptomen**

Er zijn drie varianten van de ziekte van Canavan. De eerste vorm is de ernstigste vorm, waarbij symptomen al optreden in de eerste weken na de geboorte. De tweede vorm, de infantiele vorm, is de meest voorkomende vorm. Patiënten hebben al duidelijk symptomen als ze zes maanden oud zijn. De derde vorm is de juveniele vorm, waarbij symptomen pas optreden als kinderen vier of vijf jaar zijn.

De meeste kinderen met de ziekte van Canavan worden normaal geboren. Hun ouders merken vaak de eerste subtiele veranderingen als ze tussen drie en negen maanden oud zijn. De kinderen gaan bijvoorbeeld slechter zien, hebben moeite om dingen vast te pakken of kunnen ineens niet meer omrollen.

De belangrijkste symptomen van de ziekte zijn een ontwikkelingsachterstand op motorisch gebied, een vergroot hoofd en late sluiting van de fontanel. Kinderen met Canavan bewegen meestal weinig, als gevolg van de hersenafwijking zwak zijn zij zwak in hun spieren, later kan in veranderen in juist stijvere spieren . De kinderen zijn wel alert en reageren op hun omgeving. Later in het ziekteproces gaan kinderen met Canavan vaak steeds slechter zien, maar ze worden zelden helemaal blind. Hun gehoor blijft goed , daarom herkennen ze meestal bekende personen vrij goed. De kinderen kunnen soms last krijgen van epileptische aanvallen. Deze zijn met medicijnen meestal weer onder controle te krijgen.

Er kan grote variatie zijn in de symptomen van de ziekte en de snelheid waarmee de verschijnselen verergeren. Daarom is het niet mogelijk om precies uitsluitsel te geven over hoe de ziekte zich bij elk individueel kind zal ontwikkelen.

Dit geldt ook voor de levensverwachting. Deze varieert sterk, omdat patiënten zelden aan de ziekte zelf overlijden, maar meestal aan de complicaties van de ziekte. Zo kan het onvermogen om goed te slikken en hoesten een longontsteking veroorzaken, die bij deze zwakke kinderen fataal kan zijn. Over het algemeen is het wel zo dat de meeste kinderen de volwassen leeftijd niet bereiken.

## **Diagnose**

Deze symptomen van de ziekte van Canavan, die overigens ook bij andere aandoeningen voorkomen, zijn meestal aanleiding tot onderzoek van urine en het nemen van een huidbiopt. Daarbij wordt een klein stukje huid weggenomen voor onderzoek in het laboratorium. Gespecialiseerde laboratoria kunnen de diagnose stellen als zij een verhoogde uitscheiding van N-acetylaspartaat (NAA) in de urine vinden. De gevonden hoeveelheid NAA is niet altijd even groot en kan geen zekerheid geven over de ernst van de ziekte. Hoewel niet alle Canavan-patiënten de stof uitscheiden, geeft het vinden ervan wel zekerheid over de diagnose. Vervolgens kan in de kweek van het huidbiopt (fibroblastenkweek) het gebrek aan activiteit van het enzym aspartoacylase worden gemeten.

Tegenwoordig kan men met wat bloedde diagnose vrijwel zeker stellen met behulp van DNA-onderzoek. In zeldzame gevallen kan het DNA foutje niet gevonden worden. Bij Ashkenazi-Joodse mensen gaat het vrijwel altijd om hetzelfde DNA foutje, dat daarom gemakkelijk te vinden is.

Naast de laboratoriumonderzoeken geven ook CT- of MRI-scans waardevolle informatie over het ziektebeeld, met name over het beloop. CT en MRI kunnen echter geen 100 procent zekerheid geven over de diagnose.

### *Prenatale diagnostiek*

Als er eerder in het gezin een kind is geboren met de ziekte van Canavan, kan bij een volgende zwangerschap bij het ongeborn kindje getest worden of het de ziekte ook heeft. Dat kan met een vlokentest of met een vruchtwaterpunctie. Het is wel noodzakelijk dat het defect op DNA-niveau bekend is.

Prenatale diagnostiek kan ook worden aangeboden aan stellen die een verhoogd risico lopen, omdat bekend is dat zij beiden drager zijn van de genetische afwijking die de ziekte van Canavan veroorzaakt. In Ashkenazi-Joodse bevolkingsgroepen komt dragerschap voor de ziekte van Canavan zo vaak voor, dat screening aangeboden wordt, bijvoorbeeld voor het huwelijk of voor zwangerschappen. Als beide partners drager zijn, kan prenatale diagnostiek toegepast worden. Een klinisch geneticus is de arts die voorlichting geeft over erfelijkheid en onderzoek naar erfelijkheid, ook voor bijvoorbeeld familieleden.

## **Behandeling**

Op dit moment is er geen behandeling bekend om de gevolgen van de ziekte van Canavan te stoppen. Alles is gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, zodat kinderen zo aangenaam mogelijk kunnen leven.

Er zijn onderzoeken gaande waarbij een experimentele behandeling met met Glyceryltriacetaat (GTA) ingesteld wordt. De acetyleenheden, die met GTA gegeven worden en waar patiënten met Canavan een tekort aan hebben, zijn nodig voor de aanmaak van myeline. Het middel wordt goed verdragen, maar op dit moment tonen de patiënten in de onderzoeken weinig vooruitgang in de motorische ontwikkeling. Dit kan komen, omdat er op het moment van behandelen al hersenschade was. Er is meer onderzoek nodig bij patiënten, die nog geen hersenschade hebben en naar de lange termijn effecten van de behandeling.

## **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).