

169. Congenital disorder of glycosylation (CDG)

Inleiding

CDG is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte waarvan meer dan 100 varianten bestaan. 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, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot lichte tot zeer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Congenitale defecten van de glycosylering

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam.

Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn meer dan 100 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn.

Van de volgende varianten is een meer uitgebreide omschrijving beschikbaar:

CDG-1a (PMM2-CDG)

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 1a

CDG-1a

Phosphomannomutase 2 deficiency / deficiëntie

PMM2 deficiency / deficiëntie

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 1a

Syndroom van Jaeken

Meest gebruikte naam

CDG-1a (PMM2-CDG)

Inleiding

CDG-1a (PMM2-CDG) 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

Congenitale defecten van de glycosylering

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie

van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn zo'n 70 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. CDG-1a is één van de minder zeldzame varianten. Daarom wordt deze ziekte hier apart beschreven.

Het defecte of ontbrekende enzym bij CDG-1a (PMM2-CDG)

Het enzym dat bij patiënten met CDG-1a (PMM2-CDG) niet goed werkt is phosphomannomutase. De ziekte wordt daarom ook wel phosphomannomutase deficiëntie genoemd.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 700 patiënten bekend.

Symptomen

Het enzymdefect bij CDG-1a (PMM2-CDG) heeft gevolgen voor het hele lichaam. Niet alle symptomen zijn direct bij de geboorte aanwezig, maar sommige uiterlijke kenmerken wel. We bespreken de symptomen aan de hand van de leeftijd van de patiënten.

Typische kenmerken bij CDG-1a (PMM2-CDG)

Bij CDG-1a (PMM2-CDG) komen twee verschillende fenotypen voor: 1. Een multisysteem fenotype 2. Een neurologisch fenotype. De meeste patiënten hebben een multisysteem aandoening, maar een deel van de patiënten heeft alleen of vooral neurologische problemen. Patiënten hebben in de meeste gevallen zowel lichamelijk als geestelijk een achterstand. Er zijn enige patiënten bekend zonder significante klinische verschijnselen. Patiënten met een multisysteem aandoening hebben herkenbare uiterlijke kenmerken. Vaak hebben ze strabismus (scheve oogstand), afwijkende vetverdeling op hun lichaam, lange vingers en ingetrokken tepeltjes. Daarnaast hebben ze slappe spieren (hypotonie), problemen met hun evenwicht, en soms worden ze spastisch. Vaak hebben ze een klein

hoofd. Leerproblemen en taalachterstand zijn echt typische symptomen. De patiënten met een multisysteem aandoening krijgen vaak infecties, en groeien slecht. Er zijn ook leverfunctie problemen, gastrointestinale-, hormonale-, stollings- en hartafwijkingen beschreven. Oudere patiënten krijgen vaak last van zenuwproblemen en ze hebben een verhoogd risico op osteoporose en trombose. Vele patiënten krijgen staar of visus verlies na de puberteit. Nier problemen zijn zeldzaam.

Patiënten met het neurologische fenotype hebben meestal slappe spieren (hypotonie), problemen met hun evenwicht, vaak epilepsie en spasticiteit. Taalachterstand en geestelijke achterstand komen bijna altijd voor. Deze patiënten hebben in het algemeen een betere levensverwachting dan die met het multisysteem fenotype, doordat buiten het centrale zenuwstelsel geen of weinig andere organen zijn aangedaan.

Kinderen met CDG-1a (PMM2-CDG) hebben vaak al vanaf hun geboorte enkele opvallende afwijkingen aan de huid. Zij hebben ingetrokken tepels en typische vetophopingen in de bilstreek en rond de heupen. Hun huid voelt over het hele lichaam vaak wat deegachtig aan. De meeste kinderen met CDG-1a (PMM2-CDG) hebben daarnaast vaak typische gelaatskenmerken en een smal hoofd.



Baby's en peuters

Veel baby's en peuters met CDG-1a (PMM2-CDG) zijn erg slap. Deze jongste patiëntjes eten en groeien vaak slecht, waardoor het nodig kan zijn om de kinderen met een sonde (bij) te voeden. De kinderen hebben al vrij snel een ontwikkelingsachterstand. Deze wordt veroorzaakt door de voedingsproblemen en door neurologische problemen die het gevolg zijn van de ziekte.

Bij sommige patiënten worden hele specifieke leverafwijkingen gevonden. Ook kan de lever wat vergroot zijn, maar dit neemt af als de patiënt ouder wordt. Patiëntjes kunnen daarnaast hartafwijkingen en ook afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel hebben. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat de kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden. Een levensgevaarlijke complicatie van de ziekte is het voorkomen van erg lage bloedsuikerwaarden. Stollingsproblemen, lage bloedplaatjes en neiging tot thrombose of bloeding zijn bekende tekenen van CDG 1a (PMM2-CDG). Een van de meest gevaarlijke complicaties van de ziekte is hersenbloeding of stroke-like episoden. Een deel van de patiënten hebben vochttopstapeling in hun buikstreek of rond het hart. De nierfunctie kan ook achteruitgaan, waardoor de patiënten eiwit verliezen door de nieren.

Jonge kinderen

CDG-1a (PMM2-CDG) kinderen hebben in hun kleutertijd en vroege jeugd een neiging om plotseling heel erg ziek te worden. Vaak is de oorzaak een normale kinderziekte, zoals waterpokken of een infectie. Doordat hun lichaam zo heftig op de ziekte reageert, kunnen ze levensbedreigend ziek worden. Helaas overlijdt een deel van de patiënten aan de gevolgen van zo'n ernstige en acute ziekteperiode.

Kinderen met CDG-1a (PMM2-CDG) worden geboren met een hersenafwijking die ervoor zorgt dat ze meer moeite hebben met het coördineren van hun bewegingen. Veel patiënten hebben daardoor moeite om te leren staan en lopen en vaak zijn ze gebonden aan een rolstoel. Vroeger werd gedacht dat CDG-1a (PMM2-CDG) patiënten nooit konden leren lopen, maar er zijn meerdere patiënten die het tegendeel bewezen hebben.

Vaak blijkt op deze leeftijd dat kinderen met CDG-1a (PMM2-CDG) een ontwikkelingsachterstand hebben. Ook kunnen ze last hebben van epileptische aanvallen. Er zijn enkele patiënten beschreven met een milde vorm van de ziekte met mentale retardatie en coördinatieproblemen.

Oudere kinderen

Als CDG-1a (PMM2-CDG) kinderen ouder worden, lijken de problemen met epileptische aanvallen en acute ziekteperiodes zich wat te stabiliseren. Wel wordt het meer en meer duidelijk dat hun ontwikkeling achterblijft. Veel patiënten zijn verstandelijk gehandicapt, maar er zijn grote verschillen in de ernst van deze handicap. Veel patiënten hebben spraakproblemen. Veel van hen kunnen niet of nauwelijks praten, maar vaak begrijpen ze wel veel. Een spraakcomputer biedt voor zulke patiënten vaak een mogelijkheid om toch met hun ouders en omgeving te kunnen communiceren.

De wat oudere kinderen met CDG-1a (PMM2-CDG) krijgen wel vaak problemen met hun spieren en gewrichten. De vergroeiingen door een verkrampte houding kunnen erger worden als die er op jonge leeftijd ook al waren.

Vrouwelijke patiënten met CDG-1a (PMM2-CDG) ontwikkelen niet altijd secundaire geslachtskenmerken (borsten, schaamhaar) als zij in de puberteit komen.

Sociaal karakter

Hoewel het door de spraakproblemen soms moeilijk is om te communiceren met CDG-1a (PMM2-CDG) patiëntjes, zijn het over het algemeen hele sociale en blijmoedige kinderen met een sterke wil. Hun geheugen is vaak erg goed en ze kunnen enthousiasme steken in het leren van iets nieuws.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Prenatale diagnostiek

Als het zeker is dat de patiënt CDG-1a (PMM2-CDG) heeft, kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

CDG-1a (PMM2-CDG) is niet te genezen. Het is alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-1a (PMM2-CDG)-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1b (MPI-CDG)

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 1b

CDG-1b

Phosphomannose isomerase deficiency / deficiëntie

Mannosephosphate isomerase deficiency / deficiëntie

MPI deficiency / deficiëntie

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 1b

Protein-losing enteropathy-hepatic fibrosis syndrome

Meest gebruikte naam

CDG-1b (MPI-CDG)

Inleiding

CDG-1b (MPI-CDG) 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, 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

Congenitale defecten van de glycosylering

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel

het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. CDG-1b (MPI-CDG) is één van de minder zeldzame varianten. Daarom wordt deze ziekte hier apart beschreven.

Het defecte of ontbrekende enzym bij CDG-1b (MPI-CDG)

Het enzym dat bij patiënten met CDG-1b niet goed werkt is phosphomannose-isomerase. De ziekte wordt daarom ook wel phosphomannose-isomerase deficiëntie genoemd.

Zeldzaamheid

Alle vormen van het CDG syndroom zijn zeldzaam en dat geldt ook voor de CDG-1b (MPI-CDG) variant.

Symptomen

Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) hebben over het algemeen geen neurologische symptomen, dat wil zeggen dat ze niet of nauwelijks een ontwikkelingsachterstand hebben. Zij komen vaak wel al op jonge leeftijd bij een kinderarts terecht vanwege afwijkingen aan maag, darmen en/of lever. De eerste symptomen zijn vaak ernstige diarree met braken. Ook

kunnen patiënten trombose en levensbedreigende bloedingen krijgen. Oudere patiënten ontwikkelen een levercirrose.

Er is een behandeling mogelijk voor CDG-1b (MPI-CDG), waardoor bovenstaande symptomen worden voorkomen.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrine-test ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Prenatale diagnostiek

Als het zeker is dat de patiënt CDG-1b (MPI-CDG) heeft, kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

CDG-1b (MPI-CDG) is net als de alle stofwisselingsziekten niet te genezen. Het is echter één van de weinige CDG varianten waarvoor een effectieve behandeling mogelijk is. Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) moeten levenslang vier- tot zesmaal daags mannose slikken. Doordat bij CDG-1b (MPI-CDG) het enzym fosfomannose isomerase (PMI) defect is, stopt de glycosylering. Daardoor zijn de suikerketens van de glycoproteïnen bij patiënten met deze vorm van het CDG-syndroom afwijkend. Dit komt door een tekort aan mannose-6-fosfaat, de stof die door PMI wordt gemaakt.

Het lichaam is echter in staat om van mannose via een andere weg mannose-6-fosfaat te maken. Normaal gesproken gebeurt dat niet in grote hoeveelheden, maar als er extra mannose wordt gegeven, maakt het lichaam zoveel mannose-6-fosfaat dat de glycosylering gewoon verder kan gaan. De behandeling moet levenslang worden volgehouden. Enkele patiënten ontwikkelen op mannose behandeling toch lever cirrhose. Twee patiënten zijnom die reden anders behandeld. Zij kregen met succes een kuur van gefractioneerd heparine. Dit wordt alleen aangeraden voor patiënten met persisterende ernstige leverfunctie problemen of onbehandelbare chronische diarree of levensbedreigende klachten met lever falen. Eén patiënt met MPI-CDG kreeg vanwege de leverfunctie problemen een levertransplantatie waarna een belangrijke verbetering optrad.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1c (ALG6-CDG)

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 1c

CDG-1c

Glucosyltransferase deficiency / deficiëntie

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 1c

Meest gebruikte naam

CDG-1c (ALG6-CDG)

Inleiding

CDG-1c (ALG6-CDG) 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

Congenitale defecten van de glycosylering

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne

geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. CDG-1c (ALG6-CDG) is één van de minder zeldzame varianten. Daarom wordt deze ziekte hier apart beschreven.

Het defecte of ontbrekende enzym bij CDG-1c (ALG6-CDG)

Het enzym dat bij patiënten met CDG-1c niet goed werkt is dolichol-glycosyl transferase. De ziekte wordt daarom ook wel dolichol-glycosyl transferase deficiëntie genoemd.

Zeldzaamheid

Alle vormen van het CDG syndroom zijn zeldzaam en dat geldt ook voor de CDG-1c (ALG6-CDG) variant.

Symptomen

Patiënten met CDG-1c (ALG6-CDG) hebben vergelijkbare symptomen als CDG-1a (PMM2-CDG) patiënten, maar in mindere mate. Zij hebben vaak een ontwikkelingsachterstand, zowel motorisch als verstandelijk, maar niet de typische huidafwijkingen die kenmerkend zijn voor CDG-1a (PMM2-CDG). Verder kunnen zij in meer of mindere mate last hebben van de symptomen die bij alle varianten van CDG voorkomen. Epilepsie komt bij CDG-1c (ALG6-CDG) heel vaak voor.

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen, zoals de lever en de schildklier. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien

of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Prenatale diagnostiek

Als het zeker is dat de patiënt CDG-1c (ALG6-CDG) heeft, kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

De ontdekking van CDG-1c (ALG6-CDG)

De eerste CDG-1c (ALG6-CDG) patiënten vormden een raadsel voor de artsen. Zij hadden vergelijkbare symptomen als de CDG-1a (PMM2-CDG) patiënten, zij het milder. Ook wezen de transferrinetesten bij deze patiënten uit dat zij een vergelijkbare ziekte moesten hebben. Uit enzymtesten bleek echter dat zij geen gebrek hadden aan het enzym dat bij CDG-1a (PMM2-CDG) voor de ziekteverschijnselen zorgt.

De oplossing van het raadsel kwam uit Zwitserland, waar een groep wetenschappers alles wist van de opbouw van glycoproteïnen bij gistcellen. Professor Jaeken wist hen over te halen om hun experimenten te herhalen met huidcellen van zijn patiënten. Op die manier werd het enzymdefect gevonden dat bij deze kinderen voor problemen zorgde. Later zijn op dezelfde manier ook andere typen CDG ontdekt.

Behandeling

CDG-1c (ALG6-CDG) is niet te genezen. Het is alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-1c-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1d (NOT56L-CDG)

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 1d

CDG-1d

α -1,3 mannosyltransferase deficiency / deficiëntie

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 1d

Type CDG Id: dolicho-mannosyl transferase deficiëntie

Meest gebruikte naam

CDG-1d (NOT56L-CDG)

Inleiding

Achtergrond

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn zo'n 70 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer

zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 700 patiënten bekend. Voor de andere varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt. De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-1d patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-1d vaak voorkomt, zijn de grote oren en een grote neus. Daarnaast komt het voor dat patiëntjes afwijkend gevormd hoofd en een afwijkende stand van de ogen hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel patiënten er is ook een klein of smal hoofd. CDG-1d patiënten hebben geen afwijkende vet verdeling.

Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. In CDG-1d dit is meestal in combinatie met ernstige, af en toe niet behandelbare epilepsie. Naast de epilepsie er zijn ernstige visus problemen, of door aangeboren oog malformaties (oog coloboom), of door een hersenontwikkelingsprobleem.

Niet alleen de spieren, maar ook de botten en de gewrichten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Veel van de patiënten hebben last van een afwijkende stand van de gewrichten, met stijve houding (contracturen).

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat

eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1e (dolichol-P-man synthase)

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 1e

CDG-1e

Dolichol-P-man synthase deficiency / deficiëntie

Meest gebruikte naam

CDG-1e

Inleiding

Achtergrond

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt

worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 300-400 patiënten bekend. Voor de andere varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt. De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-1a vaak voorkomt, zijn de ingetrokken tepels. Ook typisch voor CDG zijn afwijkende vetophopingen rond de billen en een huid die deegachtig aanvoelt. Daarnaast komt het voor dat patiëntjes afwijkend gevormd hoofd en een afwijkende stand van de ogen hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel CDG-varianten hebben patiëntjes een klein of smal hoofd, maar een opvallend brede schedel komt ook voor, vaak in combinatie met een brede neusbrug en een grote mond en oren.



Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1f

Synoniemen:

Meest gebruikte naam

CDG-1f

Inleiding

Achtergrond

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om

een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 300-400 patiënten bekend. Voor de andere varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt.

De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-1a vaak voorkomt, zijn de ingetrokken tepels. Ook typisch voor CDG zijn afwijkende vetophopingen rond de billen en een huid die deegachtig aanvoelt. Daarnaast komt het voor dat patiëntjes afwijkend gevormd hoofd en een afwijkende stand van de ogen hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel CDG-varianten hebben patiëntjes een klein of smal hoofd, maar een opvallend brede schedel komt ook voor, vaak in combinatie met een brede neusbrug en een grote mond en oren.



Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de

patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1g (ALG12-CDG)

Synoniemen:

Congenitale defecten van de glycosylering type 1g

Meest gebruikte naam

CDG-1g (ALG12-CDG)

Inleiding

De congenitale defecten van de glycosylering (CDG) vormen een groep van zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten. 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, 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 Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen. De eerste patiënten met CDG-1g (ALG12-CDG) zijn in 2002 voor het eerst beschreven.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn glycoproteïnen. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn ruim 70 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn.

Het defecte of ontbrekende enzym

Het enzym dat bij patiënten met CDG-1g (ALG12-CDG) niet goed werkt, is mannosyltransferase VIII. Daardoor gaat er iets mis bij de vorming van glycoproteïnen.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De meest vaak voorkomende vorm, PMM2-CDG of CDG-1a is in ongeveer 700 patiënten beschreven. Betreft de specifieke type; ALG12-CDG (CDG-1g), in de literatuur zijn slechts ongeveer 10 patiënten bekend.

Symptomen

Patiënten met CDG-1g (ALG12-CDG) hebben vooral neurologische problemen. Ze hebben zowel lichamelijk als geestelijk een achterstand. Daarnaast hebben ze slappe spieren (hypotonie), hebben een klein hoofd en groeien slecht. Er zijn ook skelet- en hartafwijkingen. De CDG-1g patiënten hebben vaak een tekort aan een belangrijke immune eiwit, immunoglobuline IgG, en bovenste luchtweginfecties komen heel vaak in CDG-1g voor. Veel van de patiënten gediagnostiseerd met CDG-1g zijn vroegtijdig overleden.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrine-test ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrine-test zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrine-test doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen.

Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

CDG-1g (ALG12-CDG) is niet te genezen. Het is alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Het behandelen van de epilepsie, ontwikkelingstherapie, fysiotherapie, logopedie vanaf een jonge leeftijd zijn heel belangrijk. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1j (GlcNAc-1-P transferase deficiëntie)

Synoniemen:

Congenitale defecten in de glycosylering type 1j
Congenital disorder of glycosylation, type 1j
CDG-1j
DPAGT1 deficiency / deficiëntie
Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 1j

Inleiding

CDG-1j (DPAGT1-CDG) 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

Congenitale defecten van de glycosylering

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over

Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn zo'n 100 verschillende varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. CDG-1j valt er ook onder.

Het defecte of ontbrekende enzym bij CDG-1j (DPAGT1-CDG)

Het enzym dat bij patiënten met CDG-1j (DPAGT1-CDG) niet goed werkt is het enzym GlcNAc-1-P transferase.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1j (DPAGT1-CDG) variant is één van de varianten die heel weinig voorkomt. Zo zijn er maar een enkele patiënten bekend met deze variant.

Symptomen

Kinderen met CDG-1j (DPAGT1-CDG) hebben vaak al vanaf hun geboorte enkele opvallende afwijkingen. Ze zijn meestal heel slap. De meeste kinderen met hebben daarnaast vaak typische gelaatskenmerken. Ook komt scheelzien voor. Daarnaast zijn er patiënten met heel ernstige oogafwijkingen, cataract, vlak na de geboorte. Ingetrokken tepels en typische vetophoping in de bilstreek en rond de heupen komen minder vaak voor.

Kinderen met CDG-1j (DPAGT1-CDG) worden geboren met een hersenafwijking die ervoor zorgt dat ze meer moeite hebben met het coördineren van hun bewegingen vanwege de slappe in de spieren (hypotonie). Veel patiënten hebben daardoor moeite om te leren staan en lopen en vaak zijn ze gebonden aan een rolstoel. Ook komt congenitale myasthenie vaak

voor bij CDG-1j. Dit is een probleem met de communicatie van zenuwen met de spieren. De receptoren van de spieren, die door neurotransmitters de “bewegingsboodschap” moeten krijgen, zijn niet goed genoeg geglycosyleerd, en missen de boodschap, dus de spieren blijven slap.

Daarnaast kan microcefalie voorkomen. Dit is een aandoening van het centrale zenuwstelsel waardoor de omvang van de schedel te klein is. Dit leidt ertoe dat de hersenen zich niet volledig kunnen ontwikkelen. Ook kan de onderkaak minder gegroeid zijn waardoor de kin minder ontwikkeld is. Daarnaast kunnen patiënten last hebben van epileptische aanvallen en mentale retardatie.

Jonge patiëntjes eten en groeien vaak slecht, waardoor het nodig kan zijn om de kinderen met een sonde (bij) te voeden. Deze voedingsproblemen leiden samen met de neurologische problemen in veel gevallen tot een ontwikkelingsachterstand. Dit uit zich bijvoorbeeld in spraakproblemen. Veel van de patiënten kunnen niet of nauwelijks praten, maar vaak begrijpen ze wel veel. Een spraakcomputer biedt voor zulke patiënten vaak een mogelijkheid om toch met hun ouders en omgeving te kunnen communiceren. De ontwikkelingsachterstand is ook zichtbaar in de verkrampde houding van de patiënt. Vergroeiingen kunnen erger worden als die er op jonge leeftijd ook al waren.

De eerste levensjaren zijn kritiek, waarbij er ernstige infecties of problemen met de lever of het hart op kunnen treden. Het gevolg hiervan kan zijn dat het patiëntje al op jonge leeftijd komt te overlijden.

Sinds kort weten wij dat patiënten volwassenen kunnen worden en de diagnose pas krijgen na de leeftijd van 20 jaar. Deze patiënten hebben milde myasthenie en een ontwikkelingsachterstand. Vaak niet eens een taalachterstand.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben.

Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

CDG-1j (DPAGT1-CDG) is niet te genezen. Het is alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neusmaagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-1j (DPAGT1-CDG) patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Het cataract moet vroeg geopereerd worden.

De symptoom “congenitale myasthenie” is behandelbaar met medicijnen, en veel patiënten laten een duidelijk spierverbetering zien.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-1k (mannosyltransferase 1 deficiëntie)

Synoniemen:

Congenitale defecten in de glycosylering type 1k

Congenital disorder of glycosylation, type 1k

CDG-1k

ALG1 deficiency / deficiëntie

Inleiding

CDG-1k (ALG1-CDG) 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

Congenitale defecten van de glycosylering

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over

Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn glycoproteïnen. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn zo'n 100 verschillende varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. CDG-1k valt er ook onder.

Het defecte of ontbrekende enzym

Het enzym dat bij patiënten met CDG-1j (DPAGT1-CDG) niet goed werkt is het enzym beta-1,4-mannosyltransferase

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1k (DPAGT1-CDG) variant is één van de varianten die heel weinig voorkomt. Zo zijn er maar een enkele patiënten bekend (ongeveer 30) met deze variant.

Symptomen

Kinderen met CDG-1k (ALG1-CDG) hebben vaak al vanaf hun geboorte enkele opvallende afwijkingen. Ze zijn vaak heel klein bij de geboorte. Enkele patientjes hebben extra vocht en orgaan oedeem (hydrops). Heel zeldzaam bestaat ook een multisysteem aandoening met grote lever en hart functie stoornis.

Sommige kinderen zijn geboren met gewrichten contracturen. Andere zijn heel erg slap (hypotoon) De meeste kinderen met CDG 1k hebben vaak typische gelaatskenmerken. Ze hebben een kleine hoofd (microcephalie) Ook komt scheelzien voor. Daarnaast zijn er patiënten met heel ernstige oogafwijkingen, met visus verlies vlak na de geboorte.

Kinderen met CDG-1k (ALG1-CDG) worden geboren met een hersenafwijking die ervoor

zorgt dat ze heel vaak ernstige epilepsie hebben, en ook vaak meer moeite hebben met het coördineren van hun bewegingen vanwege de slappe in de spieren (hypotonie). Veel patiënten hebben daardoor moeite om te leren staan en lopen en vaak zijn ze gebonden aan een rolstoel.

Daarnaast kan een microcefalie ook dus voorkomen. Dit is een aandoening van het centrale zenuwstelsel waardoor de omvang van de schedel te klein is. Dit leidt ertoe dat de hersenen zich niet volledig kunnen ontwikkelen. Ook kan de onderkaak minder gegroeid zijn waardoor de kin minder ontwikkeld is. Daarnaast kunnen patiënten last hebben van epileptische aanvallen en mentale retardatie. In een deel van de kinderen gehoor (centraal gehoor) is ook beperkt.

Jonge patiëntjes eten en groeien vaak slecht, waardoor het nodig kan zijn om de kinderen met een sonde (bij) te voeden. Deze voedingsproblemen leiden samen met de neurologische problemen in veel gevallen tot een ontwikkelingsachterstand. Dit uit zich bijvoorbeeld in spraakproblemen. Veel van de patiënten kunnen niet of nauwelijks praten, maar vaak begrijpen ze wel veel. Een spraakcomputer biedt voor zulke patiënten vaak een mogelijkheid om toch met hun ouders en omgeving te kunnen communiceren. De ontwikkelingsachterstand is ook zichtbaar in de verkrampde houding van de patiënt.

Vergroeiingen kunnen erger worden als die er op jonge leeftijd ook al waren.

Er zijn verschillende laboratorium afwijkingen, inclusief stollingsproblemen en neiging tot bloeding. Kinderen hebben ook een verhoogde risico op thrombose. Ze krijgen vaak infecties. Leverfunctie kan ook afwijkend zijn.

De eerste levensjaren zijn kritiek, waarbij er ernstige infecties of problemen met de lever of het hart op kunnen treden. Het gevolg hiervan kan zijn dat het patiëntje al op jonge leeftijd komt te overlijden.

Sinds kort weten wij dat patiënten volwassenen kunnen worden en de diagnose pas krijgen na de leeftijd van 20 jaar. Deze patiënten hebben een mildere aandoening met epilepsie en een ontwikkelingsachterstand. Vaak ook een taalachterstand.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te

bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

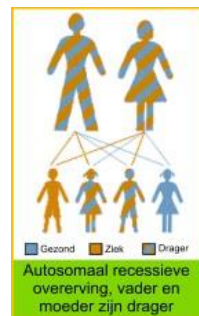
Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect of genetisch defect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

CDG-1k (ALG1-CDG) is niet te genezen. Het is alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Kine behandeling, logopedie en veel simulatie zijn essentieel in de behandeling. Zo kan een kind een neusmaagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat de patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Erfelijkheid

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kan genezen. Het betekent meestal dat de ouders van tevoren niet hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van. Zij zijn dan “gezonde dragers” van een afwijkend gen en hebben daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Een kind met de ziekte heeft twee afwijkende genen en mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt.



Autosomaal recessief

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft.

Deze stofwisselingsziekte erft ‘autosomaal recessief’ over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast is een afwijkend gen op een van de twee chromosomen ondergeschikt aan het normale gen op het andere chromosoom (recessief), die in dat geval compenseert. Dit gebeurt bij een “gezonde dragers”, die de ziekte dus niet zal krijgen. Er zijn

dus twee afwijkende genen nodig om de ziekte te krijgen. Een kind met een stofwisselingsziekte heeft van allebei zijn ouders een afwijkend gen geërfd.

De ouders zijn niet ziek, maar zijn wel drager van het afwijkende gen. Daardoor hebben ze 25% kans (1 op 4) bij elke zwangerschap op een kind met de ziekte. Ook hebben ze 75% (3 op 4) kans op een kind dat niet ziek is. Daarvan zal 2/3, net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft op zijn DNA.

CDG-2a (MGAT2-CDG)

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 2a

CDG-2a

N-acetylglucosaminyltransferase 2 deficiency / deficiëntie

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 2a

Meest gebruikte naam

CDG-2a` (MGAT2-CDG)

Inleiding

Achtergrond

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren.

Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 300-400 patiënten bekend. Voor de andere varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt.

De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-1a vaak voorkomt, zijn de ingetrokken tepels. Ook typisch voor CDG zijn afwijkende vetophopingen rond de billen en een huid die deegachtig aanvoelt. Daarnaast komt het voor dat patiëntjes afwijkend gevormd hoofd en een afwijkende stand van de ogen hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel CDG-varianten hebben patiëntjes een klein of smal hoofd, maar een opvallend brede schedel komt ook voor, vaak in combinatie met een brede neusbrug en een grote mond en oren.



Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-2b (GLS1-CDG)

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 2b

CDG-2b

Glucosidase deficiency / deficiëntie

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 2b

Meest gebruikte naam

CDG-2b (GLS1-CDG)

Inleiding

Achtergrond

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 300-400 patiënten bekend. Voor de andere varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt.

De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-1a vaak voorkomt, zijn de ingetrokken tepels. Ook typisch voor CDG zijn afwijkende vetophopingen rond de billen en een huid die deegachtig aanvoelt. Daarnaast komt het voor dat patiëntjes afwijkend gevormd hoofd en een afwijkende stand van de ogen hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel CDG-varianten hebben patiëntjes een klein of smal hoofd, maar een opvallend brede schedel komt ook voor, vaak in combinatie met een brede neusbrug en een grote mond en oren.



Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te

bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-2c

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 2c

CDG-2c

Leukocyte adhesion deficiency type 2

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 2c

Rambam-Hasharon syndrome

Meest gebruikte naam

CDG-2c

Inleiding

Achtergrond

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydraat Deficient Glycoproteïn syndroom genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 300-400 patiënten bekend. Voor de andere

varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt. De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-1a vaak voorkomt, zijn de ingetrokken tepels. Ook typisch voor CDG zijn afwijkende vetophopingen rond de billen en een huid die deegachtig aanvoelt. Daarnaast komt het voor dat patiëntjes afwijkend gevormd hoofd en een afwijkende stand van de ogen hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel CDG-varianten hebben patiëntjes een klein of smal hoofd, maar een opvallend brede schedel komt ook voor, vaak in combinatie met een brede neusbrug en een grote mond en oren.



Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien

of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-2d

Synoniemen:

Congenital disorder of glycosylation, type 2d

CDG-2d

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 2d

Meest gebruikte naam

CDG-2d

Inleiding

Achtergrond

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op

de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn bijna 50 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 300-400 patiënten bekend. Voor de andere varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt. De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-1a vaak voorkomt, zijn de ingetrokken tepels. Ook typisch voor CDG zijn afwijkende vetophopingen rond de billen en een huid die deegachtig aanvoelt. Daarnaast komt het voor dat patiëntjes afwijkend gevormd hoofd en een afwijkende stand van de ogen hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel CDG-varianten hebben patiëntjes een klein of smal hoofd, maar een opvallend brede schedel komt ook voor, vaak in combinatie met een brede neusbrug en een grote mond en oren.



Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en

coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

CDG-x (unclassified)

Synoniemen:

Niet geclassificeerde CDG

Meest gebruikte naam

CDG-x (ongeclassificeerd)

Inleiding

De Belgische kinderarts professor Jaeken, was de eerste die twee kinderen met CDG beschreef, in 1978. Zijn patiëntjes leden aan de variant CDG-1a (PMM2-CDG), die ook wel het syndroom van Jaeken wordt genoemd naar de ontdekker ervan. Dit is de meest voorkomende vorm van CDG.

De congenitale defecten van de glycosylering werden vroeger ook wel Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome genoemd. Tegenwoordig wordt gesproken over Congenitale Defecten in de Glycosylering. In beide gevallen is de afkorting CDG. Het gaat om een groep van ziekten waarbij er iets misgaat met de vorming van glycoproteïnen.

Glycoproteïnen

Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn *glycoproteïnen*. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam. Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Glycosylering gebeurt op speciale plaatsen binnen de cel. Het grootste deel van het

glycosyleringsproces speelt zich af in het Endoplasmatisch Reticulum en in het Golgi-apparaat. Dat zijn kleine onderdeeljes van de cel, waarin eiwitten als het ware worden 'aangekleed': stap voor stap worden er suikerketens opgebouwd en aan het eiwit geplakt. Er zijn meer dan honderd verschillende enzymen bij de vorming van glycoproteïnen betrokken. Als door een aangeboren afwijking, één van die enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Bij zulke defecten, spreken we van CDG.

Omdat glycoproteïnen op zoveel plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschillende organen op de een of andere manier problemen hebben. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Veel verschillende vormen van CDG

Tot dusver zijn zo'n 70 varianten van deze ziekte geïdentificeerd waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. In deze tekst zullen algemene kenmerken van CDG beschreven worden. Er wordt nog een specifieke beschrijving gemaakt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij elk type CDG is een ander enzym in de glycosylering niet of minder goed werkzaam. Doordat continu onderzoek wordt gedaan naar de ziekte, komen er steeds nieuwe enzymdefecten bij.

Zeldzaamheid

Het CDG syndroom is zeldzaam. De CDG-1a (PMM2-CDG) variant komt relatief het meest voor. Op de hele wereld zijn van die variant zo'n 700 patiënten bekend. Voor de andere varianten is dit aantal vele malen kleiner: van één tot maximaal dertig patiënten over de hele wereld. Daarnaast zijn er enkele patiënten met een nog onopgehelderde variant van CDG. Deze worden geplaatst onder de noemer CDG-x.

Symptomen

Omdat er zoveel verschillende varianten zijn van het CDG-syndroom, is het moeilijk om te spreken van typische symptomen die voor alle varianten gelden. Wel is het zo dat bij vrijwel alle varianten (*behalve* bij CDG-1b) neurologische problemen voorkomen. Vaak betekent dit dat de patiënt een ontwikkelingsachterstand heeft, al of niet in combinatie met epilepsie. De ernst van de ontwikkelingsachterstand en de epilepsie kunnen verschillen per patiënt. De hieronder besproken symptomen *kunnen* bij CDG-patiënten voorkomen.

Uiterlijke symptomen

Een typisch
1a vaak
Ook typisch voor
rond de billen en
Daarnaast komt
gevormd hoofd



uiterlijk kenmerk dat met name bij CDG-
voorkomt, zijn de ingetrokken tepels.
CDG zijn afwijkende vetophopingen
een huid die deegachtig aanvoelt.
het voor dat patiëntjes afwijkend
en een afwijkende stand van de ogen

hebben. Sommige patiënten zien scheel, andere hebben wijd uiteen staande ogen. Bij veel CDG-varianten hebben patiëntjes een klein of smal hoofd, maar een opvallend brede schedel komt ook voor, vaak in combinatie met een brede neusbrug en een grote mond en oren.

Lichamelijke kenmerken

Bij vrijwel alle CDG-varianten hebben patiënten een achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Daarnaast hebben ze vaak erg slappe spieren en coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen. Niet alleen de spieren, maar ook de botten kunnen zijn aangedaan bij CDG-patiënten. Vaak lijdt dit tot problemen als veelvuldige botbreuken en vergroeiingen.

Patiënten kunnen afwijkingen hebben aan hun hart en organen zoals de lever en de schildklier of de nieren. Deze afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat kinderen al op jonge leeftijd komen te overlijden.

Veel CDG-patiënten hebben problemen met eten. Daardoor groeien ze slecht en kunnen ze last krijgen van gevaarlijk lage bloedsuikers. Een neus-maagsonde kan in zo'n geval zorgen dat het kind toch voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt.

Stollingsproblemen en lage bloedplaatjes zijn bekende tekenen van het CDG-syndroom. Ook oogproblemen komen bij CDG-patiënten vaak voor. Behalve van scheelzien, hebben patiënten vaak ook last van een langzaam verminderend zicht door pigment op hun netvlies.

Diagnose

Er is een laboratoriumtest waarmee patiënten kunnen worden gescreend op CDG-defecten. In die test wordt het bloed onderzocht op transferrine, een glycoproteïne. De test laat zien of het transferrine normaal gevormd is, of dat er afwijkingen zijn in de suikerketens van het transferrine. Als het transferrine afwijkend is, is dat een aanwijzing dat de patiënt één van de varianten van CDG heeft. Uit het testresultaat is echter niet af te lezen welke variant de patiënt heeft. Bovendien kan de transferrinetest ook een afwijkende uitslag geven bij sommige andere stofwisselingsziekten. Daarom is het vrijwel altijd nodig om vervolgonderzoeken te doen. Daarvoor wordt vaak extra bloed afgenomen, of een stukje huid.

Met de extra laboratoriumonderzoeken is het voor artsen mogelijk om het precieze enzymdefect aan te wijzen dat de ziekte van de patiënt veroorzaakt. Dat is niet alleen nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, maar is ook belangrijk als de ouders van de patiënt graag nog meer kinderen willen krijgen.

Wanneer screenen op CDG?

Patiënten met CDG hebben soms zulke uiteenlopende symptomen, dat het moeilijk is om te bepalen of een transferrinetest zinvol is. Over het algemeen zullen artsen een transferrinetest doen als de patiënt een onverklaarbare verstandelijke of motorische ontwikkelingsachterstand heeft, in combinatie met één of meerdere orgaanproblemen. Omdat CDG erg zeldzaam is, kan het soms moeilijk zijn om de juiste diagnose te vinden. Toch zijn er steeds meer artsen die wel eens van deze groep van ziekten gehoord hebben. Daardoor zijn er in de laatste jaren veel meer patiënten gediagnosticeerd en zijn er verschillende nieuwe varianten van de ziekte ontdekt.

Prenatale diagnostiek

Omdat er zoveel verschillende soorten CDG zijn, is prenatale diagnostiek alléén mogelijk als het precieze enzymdefect van een patiënt bekend is. Alleen dan kunnen ouders bij een volgende zwangerschap laten testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft.

Behandeling

Géén van de varianten van CDG is te genezen. De enige vorm van CDG waarvoor momenteel een effectieve behandeling bestaat, is CDG-1b (MPI-CDG). Patiënten met CDG-1b (MPI-CDG) krijgen mannose als medicijn. Daarmee wordt het enzymdefect dat voor hun klachten zorgt, omzeild.

Voor de andere varianten van CDG is het alleen mogelijk om met verschillende behandelingen de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten. Zo kan een kind een neus-maagsonde krijgen als het veel moeite heeft met eten. Ook wordt vaak uit voorzorg antibiotica gegeven, om infecties te voorkomen. Het is van belang dat CDG-patiëntjes regelmatig onder controle blijven van een kinderarts metabole ziekten, zodat eventuele problemen vroegtijdig kunnen worden ontdekt.

Hoewel de ondersteunende behandelingsmogelijkheden de overlevingskansen van CDG-patiënten vergroten, overlijdt ongeveer twintig procent van de kinderen in de eerste levensjaren. Vaak komt dat door een ernstige infectie of door problemen met de lever of het hart. Kinderen die de moeilijke eerste levensjaren hebben overleefd, hebben over het algemeen een goede levensverwachting, alhoewel het moeilijk is om die precies in te schatten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).