

## **179. ziekte van Alexander**

### **Synoniemen:**

Er zijn wel synoniemen, maar deze worden nooit (meer) gebruikt. Ze werken verwarrend, vooral omdat sommige termen zeker niet alleen voor de ziekte van Alexander gebruikt worden.

Glial fibrillary acidic protein deficiency

Meest gebruikte naam:

Ziekte van Alexander

### **Inleiding**

De ziekte van Alexander 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**

De ziekte van Alexander is genoemd naar de arts William Stuart Alexander. Hij beschreef in 1949 voor het eerst een patiënt met de ziekte. Karakteristiek zijn de abnormale grootte van de schedel bij kinderen, progressieve spasticiteit en dementie. De ziekte lijkt op de ziekte van Canavan. De ziekte is een zogenoemde 'leukodystrofie'.

### *Witte stof*

De ziekte van Alexander behoort tot de groep 'leukodystrofieën'. De term 'leukodystrofie' is een verzamelnaam voor aandoeningen die invloed hebben op de witte stof van de hersenen en het ruggenmerg. Hersenen en ruggenmerg vormen samen het centraal zenuwstelsel. De term stamt van het Griekse woorden "leuko"= wit, wat verwijst naar de witte stof in de hersenen, en "dystrofie" = afbraak, wat verwijst naar de aantasting van de witte stof. Witte stof in de hersenen is wit door de aanwezigheid van myeline. Dit is een vetachtige substantie, die als isolatielaagje rond zenuwvezels aanwezig is. Myeline is te vergelijken met de isolatie om een elektriciteitsdraad. Er zijn vele soorten leukodystrofieën geïdentificeerd, waaronder Adrenoleukodystrofie (X-gebonden), de ziekte van Canavan, de ziekte van Krabbe, Metachromatische Leukodystrofie, de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher en de ziekte van Refsum. De oorzaken zijn verschillend, maar in alle gevallen wordt de witte stof van de hersenen beschadigd en zijn de symptomen vergelijkbaar.

De ziekte van Alexander is een van de zeldzamere van alle geïdentificeerde leukodystrofieën.

De ziekte van Alexander wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van Rosenthal vezels (dit is een neerslag van eiwitten in de hersencellen) in de hersenen en het ruggenmerg.

Er zijn vier vormen: de neonatale vorm, de infantiele vorm, de juveniele vorm en de adulte

vorm. Nadere uitleg vindt u onder 'symptomen'.

Het defecte enzym bij de ziekte van Alexander

De ziekte van Alexander wordt veroorzaakt door defecten in het gen dat codeert voor het eiwit 'glial fibrillary acidic protein' (GFAP). Dat eiwit is belangrijk voor astrocyten, de steuncellen van de hersenen.

#### *Zeldzaamheid*

De ziekte van Alexander is een zeer zeldzame aandoening. Exacte aantallen zijn niet bekend.

#### **Symptomen**

De ziekte van Alexander wordt veroorzaakt doordat het GFAP eiwit stapelt in de cellen, die een ondersteunende functie hebben in de hersenen en het ruggenmerg (stervormig vertakte cellen: astrocyten). Het gestapelde GFAP vormt de Rosenthal vezels.

De ophoping van Rosenthal vezels leidt er bij de ziekte van Alexander toe dat astrocyten er abnormaal uitzien en ook niet meer goed kunnen functioneren. Goedwerkende astrocyten zijn nodig voor de aanmaak en het onderhoud van myeline. De verstoorde functie van de astrocyten door de stapeling van Rosenthal vezels leidt tot de leukodystrofie.

Algemene symptomen zijn: psycho motorische achteruitgang, spasticiteit, epileptische aanvallen, problemen met slikken, spreken en hoesten en vaak een groot hoofd.

Er zijn vier vormen, die dezelfde genetische basis hebben, maar waarbij de symptomen van elkaar verschillen en de ziekte op verschillende leeftijden begint. De juveniele en adulte vorm zijn minder progressief dan de infantiele vorm. De neonatale vorm komt weinig voor en is erg snel progressief.

#### **Neonatale vorm:**

De ziekte krijgt uiting in de eerste levensmaand en heeft een snelle afloop. De kinderen raken ernstig gehandicapt en overlijden meestal voor het 2e levensjaar. Symptomen zijn epileptische aanvallen, groot hoofd, ernstige motorische en mentale achteruitgang.

#### **Infantiele vorm:**

De klachten ontstaan voor de leeftijd van 2 jaar (meestal tussen 2 en 18 maanden). De ziekte is progressief en leidt tot een abnormaal groot hoofd, epileptische aanvallen, toenemende ontwikkelingsachterstand (mentaal en motorisch) en spasticiteit van zowel armen als benen. Vaak groeien zij niet goed, zowel in lengte als gewicht. Eten wordt vaak een probleem door problemen met slikken en sondevoeding is vaak nodig. Over het algemeen geldt dat hoe eerder de ziekte ontstaat, des te ernstiger en sneller de ziekte verloopt. Echter de ernst en de symptomen wisselen per kind en kinderen krijgen niet alle symptomen. Hoewel er kinderen zijn die overlijden in hun eerste levensjaar, worden de meesten 5-10 jaar.

#### **Juveniele vorm:**

De klachten ontstaan in de kinderleeftijd (meestal tussen 4 en 10 jaar). De symptomen ontwikkelen zich langzamer. Kenmerkend zijn moeite met praten, slikken en soms het niet goed kunnen hoesten. Tijdens het verloop van de ziekte kunnen de volgende symptomen optreden: groeiachterstand, overgeven, ademhalingsproblemen en achteruitgang van het lopen veroorzaakt door problemen met de coördinatie en spasticiteit. De mentale functie kan achteruit gaan, maar de intelligentie kan relatief normaal blijven. De hoofdomvang is

vaak normaal. Na aanvang van de symptomen, kunnen de kinderen nog jaren leven, soms wel tot middelbare leeftijd.

### **Adulte vorm:**

Deze vorm is heel zeldzaam. De klachten beginnen op volwassen leeftijd (20-40 jaar). Symptomen zijn variabel. De neurologische klachten beginnen op volwassen leeftijd. Kenmerken zijn problemen met de spraak en het slikken, epileptische aanvallen, stoornissen in de functie van armen en benen, veroorzaakt door spasticiteit en coördinatieproblemen. Ook hebben patiënten last van een scoliose (verkromming van de wervelkolom).

Soms zijn de symptomen zo mild dat pas na overlijden (tijdens autopsie) ontdekt wordt dat er Rosenthal vezels aanwezig zijn.

### **Diagnose**

Tot 2001 werd de ziekte vastgesteld door het aantonen van Rosenthal vezels in zenuwweefsel onder de microscoop. Daar was dan een biopt (stukje weefsel) van de hersenen voor nodig.

Nu is de genafwijking die de ziekte van Alexander veroorzaakt, bekend. Genetisch onderzoek van een bloedmonster wordt meestal gebruikt om de ziekte te diagnosticeren.

Een vermoedelijke diagnose kan worden gesteld op basis van kenmerkende MRI-afwijkingen. De MRI-scan van de hersenen toont bij de vroege vormen van de ziekte abnormale witte stof. Vooral het frontale deel van de hersenen is aangetast. Bij de latere vormen van de ziekte staan de afwijkingen aan de hersenstam meestal op de voorgrond. Daarnaast toont de MRI bijna altijd andere specifieke kenmerken, die wijzen in de richting van de ziekte van Alexander.

### **Prenataal onderzoek**

De meeste patiënten ontstaan door nieuwe afwijkingen in het GFAP gen. De kans dat een volgend kind van dezelfde ouders de ziekte ook zal hebben, is dan buitengewoon klein. Als eerder in het gezin een kind is geboren met de ziekte van Alexander kan, als ouders dat willen, bij een volgende zwangerschap wel onderzocht worden of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft. Het (geringe) risico van het veroorzaken van een abortus door de vlokentest moet echter wel afgewogen worden tegen de zeer geringe kans op de ziekte van Alexander bij een volgend kind. De kans op abortus is groter dan de kans op een aangedaan kind.

### **Behandeling**

Op dit moment kan de ziekte van Alexander niet genezen worden. Alles is gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, om patiënten zo aangenaam mogelijk te laten leven zolang het kan.

Verdere behandeling kan bestaan uit het gebruik van anti-epileptische medicijnen om de epileptische aanvallen onder controle te houden en het van antibiotica om infecties te voorkomen. Plaatsing van een PEG sonde (een slangetje dat rechtstreeks door de huid in de maag ligt) is vaak nodig om de voeding te garanderen.

Verder blijft controle door een team van specialisten belangrijk om complicaties op het gebied van voedingstoestand, groei, spasticiteit, contracturen (samentrekkingen van spieren) en communicatie te beperken en psychologische klachten te voorkomen.

### **Erfelijkheid**

Bij kinderen die de neonatale, infantiele of juveniele vorm van de ziekte van Alexander hebben, is er bijna altijd spontaan een genetische afwijking in het GFAP gen ontstaan. Dat betekent dat geen van de ouders die genafwijking heeft en het onwaarschijnlijk is dat de andere kinderen in het gezin ook die ziekte hebben.

Kinderen met de ziekte van Alexander krijgen later vrijwel nooit zelf kinderen, omdat ze over het algemeen ernstig neurologisch gehandicapt zijn en overlijden voordat ze volwassen zijn. De adulte vorm van de ziekte van Alexander kan wel overerven, omdat volwassen patiënten vaak wel kinderen krijgen. Er is sprake van een autosomaal dominante overerving.

#### *Autosomaal dominant*

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 soms 'autosomaal dominant' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast zorgt één afwijkend gen al voor de ziekte (dominant). In dit geval compenseert het normale gen onvoldoende. Een kind met een autosomaal dominante ziekte heeft van één van zijn ouders een afwijkend gen voor een bepaald enzym geërfd. Die ouder heeft de ziekte zelf ook. Iemand met een autosomaal dominante ziekte heeft 50% kans op een kind dat dezelfde ziekte krijgt.