

Alfa-mannozydoza u 3,5-letniej dziewczynki z uszkodzeniem wątroby

Alpha-mannosidosis in a 3,5-year-old girl with liver damage

Grażyna Sikorska-Wiśniewska¹,
Anna Liberek¹,
Barbara Czartoryska²,
Magdalena Góra-Gębka¹,
Agnieszka Ługowska²,
Jadwiga Izabela Małecka²,
Barbara Kamińska¹

¹Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,
Hepatologii i Żywienia Dzieci, Gdański
Uniwersytet Medyczny

²Pracownia Metaboliczna, Zakład Genetyki,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Alfa-mannozydoza jest rzadką, dziedziczną w sposób autosomalno-recesywny, postępującą chorobą metaboliczną, której istota polega na braku lub niedoborze aktywności enzymu α -mannozydazy. U dzieci dotkniętych tym schorzeniem stwierdza się zaburzenia immunologiczne, niepełnosprawność intelektualną wraz z opóźnionym rozwojem ruchowym, dysmorfie twarzy oraz zaburzenia szkieletowe i słuchu. W pracy przedstawiono przypadek 3,5-letniej dziewczynki hospitalizowanej w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z powodu uszkodzenia wątroby, nawracających infekcji dróg oddechowych i przewlekłej biegunki. Dziecko było opóźnione w rozwoju psychoruchowym, nadpobudliwe, stwierdzono dysmorfie twarzy, niedosłuch oraz nieznaczną splenomegalię. W badaniach dodatkowych stwierdzono liczne nieprawidłowości. Na podstawie nieprawidłowego wydalania oligosacharydów w moczu i badania aktywności enzymów lizosomalnych w leukocytach (deficyt aktywności α -mannozydazy) rozpoznano α -mannozydozę. Obecnie nie ma możliwości stosowania enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z tym schorzeniem. Dziecko objęto wielospecjalistyczną opieką i wdrożono wielokierunkową rehabilitację.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 6, 521–528

słowa kluczowe: α -mannozydoza, dzieci

ABSTRACT

Alpha-mannosidosis is an inherited in autosomal recessive manner, rare, progressive metabolic disorder, caused by the enzyme — alpha-mannosidase deficiency. The disease is characterized by immunological disturbances, intellectual disability, delay in developing of motor skills, distinctive facial features, bone deformations, and hearing loss. The paper describes a 3,5 year old girl hospitalized in the Department of Pediatrics, Gastroenterology, Hepatology, and Children Nutrition of the Medical University of Gdańsk due to chronic diarrhea and recurrent respiratory tract infections. The child

Adres do korespondencji:

dr n. med. Grażyna Sikorska-Wiśniewska
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,
Hepatologii i Żywienia Dzieci GUMed,
Pomorskie Centrum Traumatologii
ul. Nowe Ogrody 1–7, 80–803 Gdańsk
tel./faks: (058) 764 02 66
e-mail: graszkasikorska@op.pl

Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1897–3590

was delayed in psycho-motor development and hyperactive; facial dysmorphism, hearing loss, and slight splenomegaly were also recognized. Laboratory investigations revealed many abnormalities. On the basis of increased oligosaccharides urine excretion and leukocytes lysosomal enzyme activity (significant alpha — mannosidase activity deficiency) alpha-mannosidosis was diagnosed. Nowadays there is no possibility for the enzymatic replacement therapy in patients with alpha-mannosidosis. The child has been encompassed with a care of many specialists and multidirectional rehabilitation has also been ensured.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol 5, no 6, 521–528

key words: alpha-mannosidosis, children



**Lizosomalny niedobór
aktywności
 α -mannozydazy jest
rzadką chorobą
metaboliczną,
dziedziczną w sposób
autosomalny recesywny**

ALFA-MANNOZYDOZA

Lizosomalny niedobór aktywności α -mannozydazy jest rzadką chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, charakteryzującą się niedoborem odporności, dysmorfia twarzą, zaburzeniami kostnymi, deficytem słuchu oraz niepełnosprawnością intelektualną. U podstaw choroby leży niedobór aktywności α -mannozydazy (EC 3.2.1.24), glikozydazy o kluczowym znaczeniu w procesie degradacji glikoprotein. Choroba należy do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych i podgrupy oligosacharydoz.

Oligosacharydozy są wynikiem zaburzenia degradacji bocznych łańcuchów oligosacharydowych w glikozylowanych białkach. Pacjenci z rozpoznaną chorobą mają duży deficyt enzymatyczny; posiadają zwykle mniej niż 5% aktywności enzymatycznej osób zdrowych.

Choroba została po raz pierwszy rozpoznana przez szwedzkiego lekarza Öckermana w 1967 roku u 4-letniego chłopca, który zmarł z powodu zapalenia płuc. Badania sekcyjne wykazały w jego płucach znaczną ilość złogów oligosacharydów, w których dominowała mannoza [1]. W następnych latach przybierało opisów choroby i poznawano nowe objawy kliniczne typowe dla schorzenia.

Na całym świecie działają obecnie różne stowarzyszenia skupiające osoby cierpiące na mannozydozę oraz zespoły badawcze prowadzące badania nad możliwością wprowadzenia enzymatycznej terapii zastępczej.

OPIS PRZYPADKU

W pracy opisano przypadek 3,5-letniej dziewczynki hospitalizowanej w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu uporczywych biegunek i nawracających infekcji dróg oddechowych. Dziecko młodych, niespokrewnionych rodziców urodziło się w 39. tygodniu ciąży z 10 punktami w skali Apgar i masą urodzeniową 3,4 kg. Z wywiadu było wiadomo, że trójka dzieci w rodzinie ojca zmarła w okresie niemowlęco-wczesnodziecięcym z niewyjaśnionej przyczyny, a ojciec dziecka był w trakcie diagnostyki z powodu przewlekłego zapalenia wątroby. Siostra ojca zmarła w następstwie powikłań marskości wątroby o niejasnej etiologii. Dziecko uprzednio wielokrotnie hospitalizowano z powodu nawracających infekcji dróg oddechowych, biegunek oraz zapalenia trzustki; wykluczono mukowiscydozę. Z powodu niedosłuchu, częstych zapaleń migdałków i przerostu aparatu chłonnego gardła u dziecka wykonano adenotomię i tonsilektomię. W tomografii komputerowej (CT,

computed tomography) głowy nie wykazano nieprawidłowości.

Podczas badania przedmiotowego stwierdzono u dziewczynki zaburzenia zachowania (nadpobudliwość i nadruchliwość), opóźnienie rozwoju psychoruchowego, szczególnie w zakresie mowy, niedosłuch i dysmorfie z pogrubieniem rysów twarzy. Śledziona była nieznacznie powiększona, wątroba wyczuwalna pod prawym łukiem żebrowym, miękka, o okrągłym brzegu, niebolesna.

Badania dodatkowe wykazały wysoką aktywność enzymów wątrobowych (AlAT ponad 300 j./l, AspAT ponad 200 j./l) bez hiperbilirubinemii i cech cholestazy, hipogamaglobulinemii, dodatnie miano przeciwciał przeciwko cytomegalii w klasie IgM, niskie stężenie wolnej tyroksyny i wysokie hormonu tyreotropowego oraz opóźniony wiek kostny. Badanie USG jamy brzusznej wykazało powiększenie śledziony, limfadenopatię krezkową oraz pogrubienie ścian kątnicy, a USG tarczycy powiększenie tego narządu. W badaniu echokardiograficznym (ECHO) stwierdzono cechy niedomykalności zastawki mitralnej. Przypadek dziecka dwukrotnie konsultowano u okulisty; początkowo wysunięto podejrzenie zaćmy. Przy ponownej konsultacji wykluczono to rozpoznanie, stwierdzając zatarcie tarcz obu nerwów wzrokowych. Przeprowadzono diagnostykę w kierunku przyczyn uszkodzenia wątroby, wykluczając zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C oraz pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* i *Giardia lamblia*, niedobór α_1 -antytrypsyny, proces autoimmunologiczny i chorobę Wilsona. Na podstawie dodatniego miana przeciwciał przeciwko cytomegalii w klasie IgM wysunięto podejrzenie zakażenia tym wirusem, uznając je za prawdopodobną przyczynę uszkodzenia wątroby. Jednak wobec wielu nieprawidłowości wynikających z badania podmiotowego i przedmiotowego, zwłaszcza wobec opóźnienia rozwoju psychoruchowego

i cech dysmorfii, poszerzono diagnostykę laboratoryjną w kierunku zaburzeń metabolicznych. Wykonano też elektroencefalografię, która wykazała obecność licznych grafoelementów padaczkokształtnych o charakterze zlokalizowanym z tendencją do ich uogólniania. Początkowo podejrzewano mukopolisacharydozę typu III (choroba Sanfilippo), wykluczając ją jednak po otrzymaniu wyniku oceny aktywności enzymów lizosomalnych w leukocytach krwi obwodowej. Stwierdzono natomiast nieprawidłowy obraz wydalania oligosacharydów w moczu; rozkład chromatograficzny oligosacharydów wskazywał na α -mannozydozę. Schorzenie to potwierdzono ostatecznie wykazując znaczny niedobór α -mannozydazy w leukocytach (0,4 nmol/mg białka/godz., co stanowi $< 1\%$ średniej wartości prawidłowej). W chwili obecnej, wobec braku możliwości leczenia przyczynowego, wdrożono postępowanie objawowe. W celu regeneracji komórek wątrobowych stosowano wlewy z 10-procentowej glukozy i asparaginian ornityny; w celu poprawy funkcji trawiennej jelit zalecono podawanie enzymów trzustkowych. Dziecko objęto wielospecjalistyczną opieką lekarską (laryngologiczną, pulmonologiczną, gastroenterologiczną i endokrynologiczną) i wdrożono wielokierunkową rehabilitację ruchową wraz ze stymulacją rozwoju. Kolejne hospitalizacje na oddziale w trybie dziennym wykazały stopniowe obniżanie aktywności enzymów wątrobowych oraz miana przeciwciał przeciwko cytomegalii.

OMÓWIENIE

Alfa-mannozydoza występuje we wszystkich grupach etnicznych na całym świecie z częstością od 1/500 000 do 1/1 000 000 żywych urodzeń, równą wśród obu płci [2]. W Polsce dotychczas rozpoznano to schorzenie u 19 osób pochodzących z 16 rodzin (dane niepublikowane).

Patofizjologia schorzenia polega na akumulacji nierozłożonych glikoprotein w lizo-

somach. W czasie prawidłowo przebiegającego katabolizmu u zdrowego człowieka glikoproteiny ulegają hydrolizie w lizosomach przy udziale proteinaz (katepsyn) i glikozydaz. Enzymy te współdziałają ze sobą, hydrolizując glikoproteiny do odpowiednio małych fragmentów, które mogą być transportowane do cytozolu w celu ponownego ich wykorzystania. W przypadku braku lub niedoboru tych enzymów dochodzi do nagromadzenia się niestrawionego materiału w stopniowo pęczniejących lizosomach, co powoduje istotne pogorszenie funkcjonowania organizmu na poziomie komórkowym. Jednak patofizjologia zaburzenia usuwania materiału z lizosomów jest bardzo złożona i samo nagromadzenie nierozłożonego substratu nie wyjaśnia do końca objawów choroby.

Lizosomalna α -mannozydaza należy do grupy egzoglikozydaz. Hydrolizuje połączenie α -mannozydazowe oligosacharydów połączonych wiązaniem N-glikozydowym z fragmentem peptydowym. Enzym ten odgrywa więc bardzo ważną rolę w degradacji glikanów bogatych w mannozę [3]. Na podstawie wyników analizy frakcji bogatych w mannozę występujących w moczu pacjentów cierpiących na α -mannozydozę zidentyfikowano podstawowe oligosacharydy, które ulegają spichrzaniu w lizosomach [4].

U podstawy zaburzeń leżą mutacje genu *MAN2B1* kodującego białko lizosomalnej α -mannozydazy. Gen *MAN2B1* zlokalizowany jest na 19 chromosomie (19cen-q13.1) i składa się z 24 eksonów o rozpiętości 21,5 tysiąca par zasad [5]. Produktem tego genu jest polipeptyd zawierający 988 lub 1011 aminokwasów w zależności od miejsca początku translacji. Na podstawie analizy *Northern blot* wykazano, że największa ekspresja genu *MAN2B1* ma miejsce w płucach, nerkach, trzustce i leukocytach krwi obwodowej. Do elementów ośrodkowego układu nerwowego bogatych w produkt genu *MAN2B1* należy ciało modzelowate i rdzeń kręgowy, podczas gdy duże struktury, takie jak kora mózgu

i mózdzek wykazują małą aktywność enzymatyczną. Kliniczne znaczenie faktu różnej zawartości enzymatycznej w licznych strukturach organizmu nie jest wyjaśnione [6].

W ciągu ostatnich 12 lat opisano około 40 mutacji odpowiadających za rozwój choroby. Są to mutacje typu zmiany sensu, nonsensowne, delecji i insercji; u pacjentów z Europy przeważają mutacje zmiany sensu, polegające na zamianie argininy na tryptofan w 750 pozycji w łańcuchu polipeptydowym [7]. Jak dotąd, nie ustalono korelacji między rodzajem mutacji a klinicznym przebiegiem mannozydozy [7]. Nie można wykluczyć istnienia tak zwanych łagodnych mutacji (*mild mutations*), odpowiedzialnych za subkliniczny przebieg choroby związany z obecnością resztkowej aktywności enzymu. Część osób z taką mutacją, nie demonstrując nasilonych objawów klinicznych, nie zostaje poddana badaniom diagnostycznym. Na zmienność obrazu choroby może mieć również wpływ środowisko; znaczna ekspozycja na czynniki infekcyjne sprzyja nawracającym infekcjom, pogarszając przebieg kliniczny choroby podstawowej.

W zależności od przebiegu klinicznego wyróżnia się obecnie 3 typy choroby: typ 1. — najłagodniejszy, dotyczy dzieci po 10. roku życia, może mu towarzyszyć niepełnosprawność intelektualna i zaburzenia psychiatryczne; typ 2. — pośredni, charakteryzuje się powolnym przebiegiem i dominacją objawów kostnych i mięśniowych; typ 3. — o ciężkim przebiegu klinicznym, ujawniający się wkrótce po urodzeniu z objawami wielonarządowymi wraz z ośrodkowym układem nerwowym o szybkim, postępującym przebiegu. W piśmiennictwie istnieją pewne różnice nomenklaturowe; w starszych publikacjach za typ 1. uznawano postać ciężką, dotyczącą dzieci i młodzieży, za typ 2. — postać łagodniejszą, spotykaną u osób dorosłych [8].

Przypadek opisaney w pracy dziewczynki należy z pewnością do 2. grupy pacjentów (wg



Na podstawie analizy Northern blot wykazano, że największa ekspresja genu *MAN2B1* ma miejsce w płucach, nerkach, trzustce i leukocytach krwi obwodowej

współczesnej klasyfikacji); chorobę rozpoznano w 4. roku życia, a do postawienia diagnozy niewątpliwie przyczyniło się zakażenie wirusem cytomegalii i uszkodzenie wątroby.

Dzieci dotknięte α -mannozydozą rodzą się najczęściej zdrowe, a pierwsze objawy choroby ujawniają się w wieku poniemowlęcym, choć opisywano nieprawidłowości widoczne już u niemowląt (wodogłowie i stopa końska) [9]. Wszyscy pacjenci z 3. typem schorzenia, niezależnie od rasy, mają cechy dysmorfii twarzy, podobne jak w zespole Hurler z typowym dla tego schorzenia pogrubieniem rysów twarzy; widoczna jest również makrocefalia z wydatnym czołem, wyokrąglonymi łukami brwiowymi, nisko zaznaczoną linią owłosienia na czole, spłaszczoną nasadą nosa, makroglosją i prognatyzmem. Charakterystyczne są szeroko rozstawione, nieprawidłowe zęby, duże małżowiny uszne oraz krótka szyja. Ręce i stopy bywają krótkie i szerokie. W postaci późnej, u dorosłych, nie ma dysmorfii lub jest ona nieznaczna.

Objawy kostne nie dominowały w obrazie klinicznym opisywanego dziecka, a pogrubienie rysów twarzy (wydatne czoło, szeroka i spłaszczona nasada nosa) nie nasunęło dotąd podejrzenia przewlekłej choroby.

Radiologiczne zmiany kostne o typie *dysostosis multiplex*, opisywane u pacjentów z mukopolisacharydozami i mukolipidozami, obecne są u około 90% pacjentów z α -mannozydozą. Najczęściej stwierdza się boczne skrzywienie kręgosłupa, wybitną kyfozę piersiową, poszerzenie żeber i deformację mostka, widoczne niekiedy już przy porodzie, oraz garb lędźwiowy i koślawość kolan [10]. Anomalie budowy klatki piersiowej przyczyniają się do zmniejszenia pojemności płuc, objawiając się w cięższych przypadkach dusznością wysiłkową lub spoczynkową. U opisywanej pacjentki nie wykonywano badań radiologicznych kośćca, ponieważ w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono ewidentnych deformacji kręgosłupa i żeber ani zniekształceń kości długich.

Dla mannozydozy typowe są czuciowo-nerwowe zaburzenia słuchu, narastające w czasie wskutek nawracających infekcji ucha środkowego z nagromadzeniem płynu wysiękowego. Zmiany dotyczące narządu wzroku są równie częste; typowy jest zez zbieżny, nadwzroczność i zmętnienie rogówki, sporadycznie opisywano bardzo wczesny rozwój zaćmy. Opisywana pacjentka ma obecnie obustronny niedosłuch średniego stopnia (w uchu prawym — 60 dB; w lewym — 50 dB), jako wynik nawracających zapaleń ucha, i została zaopatrzona w aparat słuchowy. Stwierdzono u niej również objawy oczne; początkowo podejrzewano zaćmę, obecnie jest kontrolowana okulistycznie z powodu uniesienia tarczy nerwów wzrokowych.

Opóźnienia rozwoju mowy lub rozwoju ruchowego są często pierwszym klinicznie jawnym objawem choroby. W badaniu tureckim obejmującym 8 pacjentów, u których choroba ujawniała się w wieku od 6 miesięcy do 3 lat, stwierdzono obniżenie ilorazu inteligencji do 60–80 z tendencją do dalszego spadku w kolejnych latach [11], choć istnieją doniesienia o zahamowaniu dalszej progresji choroby w okresie dojrzewania [12]. Opisywano również znaczne różnice w rozwoju intelektualnym między chorym rodzeństwem [13]. Z racji dominującego opóźnienia mowy (niekiedy pacjenci uczą się mówić dopiero w 2. dekadzie życia) i niedosłuchu pacjenci uzyskują lepsze wyniki w testach bezsłownych. Wielu z nich potrafi czytać, ale nie rozumie pojęć abstrakcyjnych. Nieprawidłowym funkcjom intelektualnym towarzyszy zazwyczaj opóźnienie ruchowe — dzieci są niezgrabne i wykazują cechy ataksji, będącej skutkiem zaniku i demielinizacji mózdzku. Zaburzenia funkcji motorycznych, spowodowane również przez obniżenie siły mięśniowej i deformacje kostno-stawowe, mają charakter postępujący aż do 2.–3. dekadzie życia, choć, podobnie jak w zakresie rozwoju intelektualnego, istnieją



Dla mannozydozy typowe są czuciowo-nerwowe zaburzenia słuchu, narastające w czasie wskutek nawracających infekcji ucha środkowego



Opóźnienia rozwoju mowy lub rozwoju ruchowego są często pierwszym klinicznie jawnym objawem choroby



Radiologiczne zmiany kostne o typie *dysostosis multiplex* obecne są u około 90% pacjentów z α -mannozydozą



Znaczna część pacjentów z α -mannozydozą wykazuje zaburzenia psychiatryczne: napady splątania, halucynacje, iluzje i depresję

doniesienia o zahamowaniu dalszej progresji zaburzeń ruchowych w okresie dojrzewania [12]. Zaburzeniom ruchowym może sprzyjać opisywane już w wieku dziecięcym obniżenie napięcia mięśniowego. W rozwoju psychoruchowym opisywanej dziewczynki dominowało znacznego stopnia opóźnienie rozwoju mowy; posługiwała się ona tylko kilkoma prostymi słowami, mowa bierna była zadowalająca. Prawdopodobnie etiologia nieprawidłowego rozwoju mowy była wieloczynnikowa, ale dominujące znaczenie miał niedosłuch. Już w okresie niemowlęcym zwracano uwagę na niewielkie opóźnienie w zakresie motoryki dużej, dziecko jednak nie było rehabilitowane. W czasie hospitalizacji w klinice obserwowano znaczny niepokój ruchowy i nadpobudliwość utrudniającą koncentrację na wykonywanej czynności. Z tego powodu, zwłaszcza wobec charakterystycznego pogrubienia rysów twarzy, początkowo wysunięto podejrzenie mukopolisacharydozy typu III.

Znaczna część pacjentów z α -mannozydozą wykazuje zaburzenia psychiatryczne: napady splątania, halucynacje, iluzje i depresję. Okresy psychozy trwają zwykle 3–12 tygodni, a po nich następuje długi okres senności z nasilonymi zaburzeniami intelektualnymi [2]. Dotyczą one osób dorosłych.

Zaburzenia neurologiczne, obok opóźnionego rozwoju, mogą obejmować również spastyczność, brak lub osłabienie odruchów ścięgnistych oraz, przede wszystkim, objawy mózdkowe (ataksja, chód na szerokiej podstawie). Objawy takie były opisywane u osób dorosłych i wiązane są z przedwczesnym „zużywaniem” się neuronów w strukturach mózdku w następstwie spichrzania związków zawierających mannozę [14]. Opisywano nieprawidłowości w badaniach neuroobrazowych pod postacią zaniku mózdku i powiększenia zbiornika mózdkowo-rdzeniowego [14]. U przedstawionej w pracy pacjentki nie stwierdzono w badaniu neurolo-

gicznym objawów ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

Zaburzenia immunologiczne o typie komórkowym i humoralnym są typowe dla pacjentów z mannozydozą. Już od wczesnego dzieciństwa obserwuje się częste, nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, ucha środkowego i przewodu pokarmowego. Pacjenci we wczesnym okresie życia są poddawani adenotomii; opisano również chłopca, u którego w wieku 11 miesięcy usunięto prawy górny płat płuca [15]. Testy immunologiczne u osób chorych wykazują znacznie upośledzoną czynność neutrofilów w zakresie chemotaksji i fagocytozy [16]. Obserwuje się też niedostateczną produkcję swoistych przeciwciał po prezentacji antygeny. Prawdopodobnie, jedną z przyczyn upośledzonej odpowiedzi immunologicznej jest obniżenie aktywności IL-2, aktywującej limfocyty T i B oraz komórki NK wskutek blokowania jej receptorów przez oligosacharydy nagromadzone we krwi [17]. Dziecko, którego przypadek opisano w pracy, było wielokrotnie hospitalizowane z powodu biegunek i infekcji, zwłaszcza górnych dróg oddechowych. Wielokrotnie wymagało antybiotykoterapii, zarówno w czasie pobytów w szpitalu, jak i ambulatoryjnie. Z tego powodu podejrzewano mukowiscydozę i przeprowadzono diagnostykę w kierunku zespołu zaburzeń odporności.

W przebiegu mannozydozy opisywane są również zaburzenia hematologiczne (pancytopenia spowodowana obecnością przeciwciał przeciwneutrofilowych i przeciwpłytkowych oraz obniżeniem stężenia haptoglobiny), hepatosplenomegalia bez wyraźnych cech uszkodzenia wątroby, obecność przepuklin i przerost dziąseł. Uszkodzenie wątroby u opisywanej dziewczynki było najprawdopodobniej spowodowane cytomegalią, zwłaszcza że w czasie, kiedy nie stwierdzano już przeciwciał przeciwko temu wirusowi w klasie IgM znormalizowały się również próby wątrobowe.

Diagnostyka choroby, jak w każdym innym przypadku, rozpoczyna się od zebrania wywiadu dotyczącego zarówno obecnych, jak i nawracających dolegliwości u pacjenta oraz ewentualnego związku z objawami chorobowymi u członków rodziny. Badanie przedmiotowe zazwyczaj wykazuje wiele nieprawidłowości opisanych powyżej. Ustalenie ostatecznej diagnozy, po przeprowadzeniu podstawowych badań laboratoryjnych, wymaga wykonania szczegółowych specjalistycznych oznaczeń biochemicznych i genetycznych. Przy użyciu mikroskopu świetlnego można wykazać obecność wakuoli w komórkach szpiku kostnego i limfocytach krwi obwodowej. Nieprawidłowe wydalenie oligosacharydów moczu bogatych w mannozę, sugerujące α -mannozydozę (choć nierozstrzygające), wykrywa się, stosując metodę chromatografii cienkowsarstwowej. Jednak najbardziej precyzyjną i wiarygodną metodą w diagnostyce α -mannozydozy jest ocena fluorymetryczna aktywności α -mannozydazy w leukocytach lub innych komórkach jądrzastych. U chorych aktywność tego enzymu stanowi około 5% aktywności enzymatycznej osób zdrowych. Badanie DNA przy użyciu polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) umożliwia wykrycie mutacji w genie *MAN2B1*. Diagnostyka prenatalna jest dostępna dla nosicieli choroby, polega na analizie aktywności α -mannozydazy w hodowanych komórkach płynu owodniowego lub komórkach trofoblastu [2]. Ustalenie rodzaju mutacji nie umożliwia prognozowania przebiegu i ciężkości choroby.

Leczenie pacjentów z α -mannozydozą jest wielokierunkowe i objawowe. Nawracające infekcje wymagają częstych antybiotykoterapii, nieprawidłowości kostne (znaczne deformacje klatki piersiowej i podudzi) są w zaawansowanych przypadkach wskazaniem do korekcyjnej ortopedycznej, część pacjentów wymaga stałej opieki logopedy. U dzieci z wodogłowieciem przeprowadza się zabiegi wszczepienia zastawki odbarczającej; preferowane są zastawki komorowo-przedsińkowe niż komorowo-otrzewnowe z racji upośledzonej możliwości resorpcji nadmiaru płynu mózgowo-rdzeniowego z jamy otrzewnowej w przebiegu α -mannozydozy. Konieczna jest stała rehabilitacja ruchowa, stymulacja rozwoju intelektualnego, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju mowy oraz kinezyterapia.

Przeszczep szpiku kostnego, umożliwiający zwiększenie aktywności brakującego enzymu poprzez zasiedlenie szpiku biorcy komórkami dawcy, jest metodą kontrowersyjną obciążoną dużą liczbą powikłań i ograniczonym wpływem na proces spichrzenia w komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Enzymatyczna terapia zastępcza, stosowana z powodzeniem w coraz częściej rozpoznawanych chorobach metabolicznych (np. w chorobie Gauchera, Pompego, Fabry'ego oraz w niektórych postaciach mukopolisacharydoz), znajduje się obecnie w fazie badań przedklinicznych. Jest ona głównym celem działania konsorcjum zajmującego się α -mannozydozą *Towards the development of an effective enzyme replacement therapy for human α -mannosidosis (HUE-MAN)* [18].



Nieprawidłowe wydalenie oligosacharydów moczu bogatych w mannozę, sugerujące α -mannozydozę, wykrywa się, stosując metodę chromatografii cienkowsarstwowej



Najbardziej precyzyjną i wiarygodną metodą w diagnostyce α -mannozydozy jest ocena fluorymetryczna aktywności α -mannozydazy w leukocytach lub innych komórkach jądrzastych

PIŚMIENNICTWO

1. Loeb H., Vamos-Hurwitz E. Alpha-mannosidosis. Arch. Neurol. 1977; 34: 650–651.
2. Malm D., Nilssen O. Alpha-mannosidosis. Orphanet J. Rare Dis. 2008; 3 (21): 1–10.
3. Daniel P.F., Winchester B., Warren C.D. Mammalian alpha-mannosidases — multiple forms but a common purpose? Glycobiology 1994; 4: 551–556.

4. DeGasperi R., Daher S., Daniel P.F., Winchester B.G., Jeanloz R.W., Warren C.D. The substrate specificity of bovine and feline lysosomal alpha-mannosidases in relation to alpha-mannosidosis. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 16 556–16 563.
5. Riise H.M., Berg T., Nilsse O., Romeo G., Tollerud O.K., Cechherini I. Genomic structure of the human lysosomal alfa-mannosidase gene (NANB). *Genomics* 1997; 42: 200–207.
6. Nilssen O., Berg T., Riise H.M. i wsp. Alpha-mannosidosis functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 717–726.
7. Berg T., Riise H.M., Hansen G.M. i wsp. Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 77–88.
8. Szleper M., Zaremba J., Czartoryska B. Przypadek mannozydozy typu II. *Neurol. i Neuroch. Pol.* 1991; 25: 13–15.
9. Halperin J.J., Landis D.M., Weinstein L.A., Lott I.T., Kolodny E.H. Communicating hydrocephalus and lysosomal inclusions in mannosidosis. *Arch. Neurol.* 1984; 41: 777–779.
10. Odunusi E., Peters C., Krivit W., Ogilvie J. Genu valgum deformity in Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation correction by surgical intervention. *J. Pediatr. Orthop.* 1999; 19: 270–274.
11. Autio S., Louhimo T., Helenius M. The clinical course of mannosidosis. *Ann. Clin. Res.* 1982; 14: 93–97.
12. Yunis J.J., Lewandowski R.C. Jr, Sanfilippo S.J., Tsai M.Y., Foni I., Bruhl H.H. Clinical manifestations of mannosidosis — a longitudinal study. *Am. J. Med.* 1976; 61: 841–848.
13. Ara J.R., Mayao E., Marzo M.E., Guelbenzu S., Chabas A., Pina M.A., Calderon C. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. *Childs Nerv. Syst.* 1999; 15: 369–371.
14. Niemann S., Becm M., Spranger J., Vierdegge P. Neurology of adult α -mannosidosis. *Letters to Editor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 61 (1): 117–118.
15. Milla P.J., Black I.E., Patrick A.D., Hugh-Jones K., Oberholzer V. Mannosidosis. *Archiv. Dis. Child* 1977; 52: 937–942.
16. Desnick R.J., Sharp H.L., Grabowski G.A. Mannosidosis: clinical, immunologic, and biochemical studies. *Pediatr. Res.* 1976; 10 (12): 985–986.
17. Zanetta J.P., Bonaly R., Maschke S., Strecker G., Michalski J.C. Differential Binding of lectins II-2 and CSL to candida albicans and cancer cells. *Glycobiology* 1998; 8: 221–225.
18. HUE-MAN: Towards the development of an effective enzyme replacement therapy for human α -Mannosidosis. 2006. (<http://www.uni-kiel.de/Biochemie/hue-man/>)