

125. Adrenoleukodystrofie X-gebonden (ALD)

Synoniemen:

X-gebonden adrenoleukodystrofie
Addison disease and cerebral sclerosis
Adrenomyeloneuropathy (AMN)
Adrenoleukodystrofie (ALD) (meest gebruikte naam)

Inleiding

X-gebonden adrenoleukodystrofie (ALD) 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 wordt door enzymen gedaan en vindt plaats in alle cellen van ons lichaam. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Dit kan twee gevolgen hebben. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet in een andere stof en hoopt zich op in de cel. Deze ophoping is vaak schadelijk. Of een bepaalde belangrijke stof kan niet worden gemaakt en dit tekort is schadelijk. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte. Met "X-gebonden" bedoelen we dat de genetische oorzaak van de ziekte (het gen) gelegen is op het X-chromosoom (geslachtschromosoom). Met "adreno" wordt aangegeven dat de bijniere bij de ziekte zijn betrokken. "Leukodystrofie" geeft aan dat de witte stof (soort isolatielaag om de zenuwcellen heen) beschadigd raakt.

Zeer lang-keten vetzuren

ALD werd voor het eerst beschreven in 1923 door de artsen Siemerling en Creutzfeld als een gecombineerde bijnier- en hersenziekte. In 1976 werd ontdekt dat er een stapeling is van de zogenaamde verzadigde zeer lang-keten vetzuren (ZLKV) in verschillende weefsels. ZLKV zijn vetzuren die bestaan uit meer dan 22 aaneengeschakelde koolstofatomen. Ze worden voornamelijk door het lichaam zelf gemaakt uit kortere vetzuren en komen voor een deel uit de voeding. Normaal gesproken wordt het teveel aan ZLKV afgebroken in kleine structuren in de cel, de zogenaamde "peroxisomen".

Het ALD gen maakt het enzym ALDP. Dit ALDP fungeert als een poort in de wand (het membraan) van het peroxisoom waardoor ZLKV het peroxisoom in getransporteerd worden. Een afwijking (mutatie) in het ALD gen heeft als gevolg dat het ALDP niet goed functioneert en de ZLKV het peroxisoom niet in kunnen. In ALD is dus het afbraakproces van ZLKV gestoord. Hierdoor ontstaat een disbalans tussen de aanmaak van ZLKV en de afbraak van ZLKV: de ZLKV worden niet meer afgebroken, maar worden wel aangemaakt. Door deze disbalans stapelen de ZLKV in weefsels en organen. De ZLKV zijn schadelijk voor met name de hersenen, het ruggenmerg, de bijniere en de testikels.

Symptomen

Mensen met ALD zijn bij de geboorte vrij van klachten. De klachten ontwikkelen zich gedurende het leven. De ernst van de klachten en de leeftijd waarop deze ontstaan is niet te voorspellen. Zelfs niet bij familieleden met ALD.

Mannen

Bijnieren: Eén op de twee jongens met ALD ontwikkelt voor het tiende levensjaar schade aan de bijnieren. De bijnieren maken enkele belangrijke hormonen aan. Door schade aan de bijnieren kunnen de bijnieren minder goed deze belangrijke hormonen maken. Een afgenomen functie van de bijnieren door schade noemen we bijnierschorsinsufficiëntie. Vaak is bijnierschorsinsufficiëntie het eerste symptoom van ALD. Bijnierschorsinsufficiëntie kan jaren of zelfs decennia voor het ontstaan van neurologische symptomen optreden. Door de bijnierschorsinsufficiëntie ontstaat er een tekort aan de hormonen die belangrijk zijn voor de afweer, stress en de mineraal- en waterhuishouding van het lichaam. Uiteindelijk zal zo'n 80% van de mannen gedurende het leven bijnierschorsinsufficiëntie ontwikkelen. De meest voorkomende symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn chronische of langdurige vermoeidheid, spierzwakte, verlies van eetlust, gewichtsverlies, buikpijn en onverklaarbaar braken. Andere mogelijke symptomen zijn misselijkheid, diarree, lage bloeddruk (die verder kan zakken bij opstaan, wat duizeligheid of flauwvallen kan veroorzaken), prikkelbaarheid en depressie, verlangen naar zout voedsel, lage bloedsuikerspiegel, hoofdpijn of zweten. Patiënten kunnen al dan niet toegenomen huidpigmentatie hebben, als gevolg van overmatige afgifte van het hormoon adrenocorticotropine (ACTH).

Ruggenmerg: Bijna alle mannen met ALD ontwikkelen als volwassene schade aan het ruggenmerg (myelopathie). De symptomen worden veroorzaakt door schade aan het ruggenmerg en de zenuwen van de benen. De klachten ontstaan doorgaans geleidelijk en nemen ook langzaam toe. Patiënten ontwikkelen een langzaam verergerende (progressieve) loopstoornis als gevolg van zwakte, stijfheid en verminderd gevoel in de benen. Patiënten kunnen verder problemen met plassen en ontlasting (incontinentie) ontwikkelen. Ook deze symptomen zijn vaak progressief. Patiënten zijn vaak genoodzaakt om in de loop van de jaren met een hulpmiddel te lopen of een rolstoel te gebruiken.

Hersenen: Eén op de 3 jongens ontwikkelt tussen het 3e en 10de levensjaar een ernstige ontstekingsreactie in de hersenen. Deze vorm wordt cerebrale ALD genoemd. De symptomen van cerebrale ALD zijn over het algemeen snel progressief. Bij jongens van basisschoolleeftijd zijn de eerste symptomen meestal gedragsproblemen en leerstoornissen die zich uiten in een afname van de schoolprestaties. Deze vroege klachten worden vaak in eerste instantie toegeschreven aan andere stoornissen, zoals aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD), wat de diagnose van ALD kan vertragen. Naarmate de ziekte voortschrijdt, worden duidelijke neurologische klachten zichtbaar. Bijvoorbeeld stoornissen in gehoor- en gezichtsvermogen, zwakte van de ledematen, problemen met coördinatie en epileptische aanvallen. In dit stadium is de ziekteprogressie vaak zeer snel. Aangedane patiënten kunnen binnen een paar maanden het vermogen om taal te begrijpen verliezen en kunnen niet meer lopen. Uiteindelijk worden zij bedlegerig, blind, en zijn niet in staat om te spreken of te eten. De meeste cerebrale patiënten zijn 2 tot 4 jaar na het begin van de eerste symptomen in een zogenaamde 'vegetatieve toestand' of zijn overleden.

Vrouwen met ALD

Zoals bij veel geslachtsgebonden ziekten werd oorspronkelijk aangenomen dat vrouwen met het ALD gendefect vrij van symptomen blijven. Zij werden aangeduid als draagsters. Onderzoek in Nederland heeft echter aangetoond dat deze veronderstelling onjuist is. Over het algemeen ontstaan bij vrouwen met ALD de

neurologische symptomen op een latere leeftijd dan bij mannen; meestal tussen het 40ste en 50ste levensjaar. Het beloop van de ziekte is doorgaans ook langzamer dan bij aangedane mannen. Op de leeftijd van 60 jaar heeft meer dan 80% van de vrouwen met ALD symptomen en klachten ten gevolge van ALD ontwikkeld. Bij vrouwen met ALD is incontinentie voor ontlasting een veel voorkomende klacht. Vrouwen hebben een zeer kleine kans (minder dan 1%) op het ontwikkelen van een bijnierschorsinsufficiëntie of cerebrale ALD.

Diagnose

De diagnose ALD wordt gesteld aan de hand van een verhoogde hoeveelheid ZLKV in het bloed bij mannen. Hierbij worden de concentratie van de ZLKV (C26:0) in combinatie met een afwijkende verhouding van de C26:0/C22:0 ratio bepaald. Bij mannelijke patiënten is het meten van het ZLKV-gehalte genoeg om een diagnose te stellen. Onderzoek heeft laten zien dat zo'n 20% van de vrouwen met ALD echter geen verhoogd ZLKV-gehalte in plasma heeft. Tegenwoordig, met de introductie van de screening van pasgeborenen op ALD (zie later), wordt er door meer en meer laboratoria gekeken naar het C26:0-lysoPC in bloedspots. Deze test is veel gevoeliger in zowel mannen als vrouwen. Vaak wordt de definitieve diagnose ALD gesteld door naast het biochemische onderzoek ook DNA onderzoek van het ALD gen te doen.

ALD is een erfelijke aandoening. Dat betekent dat ook broertjes en andere familieleden van de patiënt ALD kunnen hebben. Zij worden getest om te kijken of zij hetzelfde genetische defect hebben. Het ziekteverloop bij de ene persoon heeft geen voorspellende waarde over het ziekteverloop van familieleden met dezelfde mutatie op het ALD gen.

Behandeling

ALD is niet te genezen. Het grootste deel van de behandeling is gericht op het verlichten van symptomen.

Hormoonsuppletie: De meeste mannelijke ALD patiënten ontwikkelen bijnierschorsinsufficiëntie (tekort aan het stresshormoon cortisol). Bijnierschorsinsufficiëntie is vaak de eerste manifestatie van ALD. Bijnierschorsinsufficiëntie is te behandelen met hormoonsuppletie. Als de bijnierschorsinsufficiëntie echter niet op tijd wordt ontdekt, kan dit ernstige gevolgen hebben. Het ontstaan of behandelen van bijnierschorsinsufficiëntie heeft geen invloed op de kans op het ontwikkelen van neurologische symptomen.

Lorenzo's olie: Een dieet met weinig vet in combinatie met Lorenzo's olie, een mengsel van oliezuur en erucazuur, kan de bloedwaarden van ZLKV normaliseren. Deze vetzuren blokkeren de vorming van ZLKV in het lichaam. Deze behandeling heeft echter geen effect op de stapeling van ZLKV in de hersenen en ruggenmerg. De olie geeft ook geen vermindering van neurologische achteruitgang of verbetering van verdere ziekteverloop. In 1992 werd door een speelfilm (Lorenzo's Oil) het waargebeurde verhaal bekend van de zoektocht van de ouders van Lorenzo naar een product dat de stapeling van ZLKV kon remmen. Er zijn enkele aanwijzingen dat Lorenzo's olie de neurologische problemen kan vertragen bij jongens jonger dan zes jaar die nog geen neurologische symptomen hadden. Het product kan alleen worden

toegepast onder begeleiding van een gespecialiseerd centrum. In Nederland wordt deze behandeling nauwelijks meer toegepast, omdat uit een groot aantal studies blijkt dat er geen effect is van Lorenzo's olie op het beloop van ALD.

Transplantaties: Een beenmerg- of hematopoëtische stamceltransplantatie kan de progressie van cerebrale ALD in jongens en adolescenten stoppen. Een belangrijke voorwaarde is dat de transplantatie in een zeer vroeg stadium van de ziekte wordt uitgevoerd. Het is nog steeds niet helemaal duidelijk waarom de stamceltransplantatie zo effectief is. De meest geaccepteerde verklaring is dat de stamceltransplantatie ervoor zorgt dat de niet goed functionerende microgliacellen (dit zijn cellen die in de hersenen een belangrijke rol spelen bij het tegengaan van ontstekingsreacties) vervangen worden door normale microgliacellen die afkomstig zijn van de stamcellen van de donor. Er zijn aanwijzingen dat jongens die in de kinderjaren behandeld zijn met een beenmergtransplantatie als volwassenen alsnog ruggenmergschade kunnen ontwikkelen.

Hielprikscreening

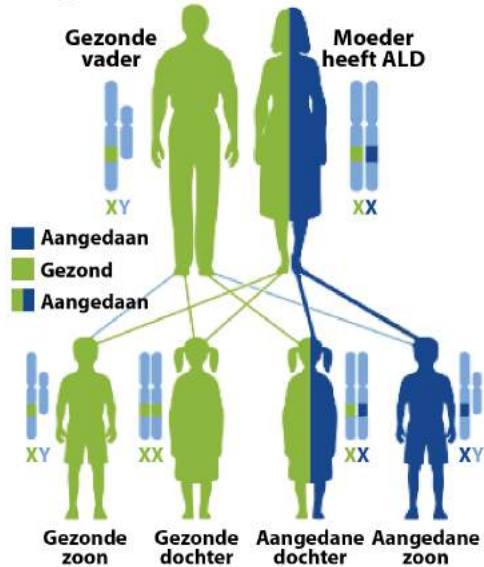
Kinderen die worden geboren met ALD hebben neurologisch geen afwijkingen bij de geboorte. Een vroege diagnose van jongens met ALD kan leiden tot levensreddende interventies. Screening van pasgeborenen op ALD maakt het mogelijk om zo het ontstaan van de bijnierschorsinsufficiëntie en/of cerebrale ALD in een heel vroeg stadium te diagnosticeren en behandeling op tijd te kunnen starten. Er is een speciale screeningstest voor pasgeborenen ontwikkeld. Deze meet de ZLKV niveaus (als C26:0-lysoPC) in hielprikbloed van de pasgeborene. Op 30 december 2013 startte de staat New York met de hielprikscreening op ALD. Sindsdien zijn in de VS meerdere staten begonnen met ALD neonatale screening. Voor een actuele update over de ALD hielprik wereldwijd zie: <https://adrenoleukodystrophy.info/kliniek-diagnose/hielprik-screening>

In 2015 is besloten om het hielprikprogramma in Nederland uit te breiden met 14 ziekten, waaronder ALD. In Nederland zal van 1 oktober 2019 tot 1 oktober 2020 een pilotstudie lopen in de provincies Noord-Holland, Flevoland, Utrecht en Gelderland. Het doel van deze pilotstudie zal gericht zijn op uiteindelijke implementatie van ALD in de Nederlandse Neonatale Hielprik Screening (NHS). De naam van de pilotstudie is SCAN-studie (SCReening op ALD in Nederland). Meer informatie over deze studie is te vinden op www.scanstudie.nl

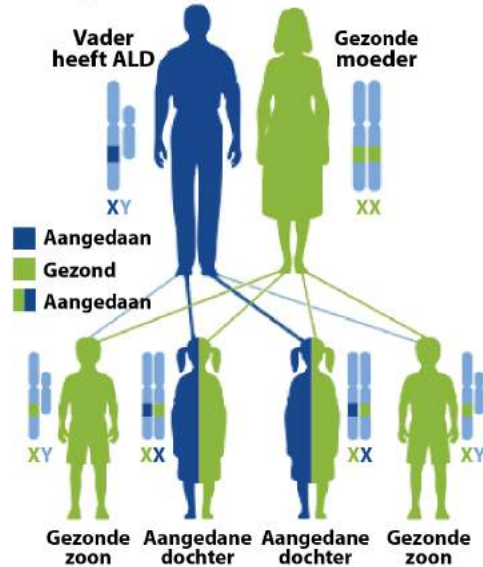
Erfelijkheid

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 te voren niet hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. Bij X-gebonden aandoeningen bevindt de afwijking zich op het X-chromosoom van de moeder of van de vader. Voor veel X-gebonden ziekten geldt dat vrouwen geen symptomen krijgen. Zij is dan een "gezonde drager" van een afwijkend gen op één van haar X-chromosomen en ze heeft daarnaast het normale gen op het tweede X-chromosoom. Voor ALD is deze situatie anders. De meeste vrouwen met een aangedaan ALD gen ontwikkelen ook klachten (zie het tabblad symptomen voor meer informatie).

X-gebonden, moeder met ALD



X-gebonden, vader met ALD



U.S. National Library of Medicine

X-gebonden overerving

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 (2x chromosoom 1, 2x chromosoom 2, etc.). Maar het 23e paar zijn de geslachtsbepalende chromosomen en deze verschillen tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft.

Adrenoleukodystrofie erft 'geslachtsgebonden (X-gebonden)' over.

Geslachtsgebonden betekent dat het afwijkende gen op een geslachtschromosoom ligt, vrijwel altijd op het X-chromosoom. Voor ALD geldt dat jongens en mannen de meest ernstige vormen ontwikkelen. Dit komt omdat zij maar één X-chromosoom hebben. Meisjes met ALD ontwikkelen vrijwel nooit klachten. Vrouwen met ALD ontwikkelen op latere leeftijd wel klachten. Over het algemeen zijn deze klachten wat milder dan bij mannen. Mogelijk komt dat omdat zij op haar andere X-chromosoom het normale ALD gen heeft.

Wanneer een vrouw met ALD een zoon krijgt, krijgt hij één van haar X-chromosomen: dat kan het aangedane X-chromosoom zijn of het niet aangedane X-chromosoom. Het Y-chromosoom krijgt hij van zijn vader. Haar zonen hebben 50% kans om de ziekte te erven. Wanneer zij een dochter krijgt, krijgt haar dochter één van haar X-chromosomen en het tweede X-chromosoom komt van haar vader. Haar dochters hebben 50% kans het aangedane ALD gen te krijgen. Nakomelingen van een vrouw met een X-chromosomale aandoening hebben dus 50% kans de aandoening te erven.

Wanneer een man met ALD kinderen krijgt, krijgt zijn zoon nooit de ziekte. Hij geeft altijd zijn Y-chromosoom door aan zijn zoon. En het X-chromosoom komt van de moeder. Daarentegen zullen al zijn dochters zijn aangedane X-chromosoom krijgen.