

140. Metachromatische leukodystrofie (arylsulfatase A)

Synoniemen:

Arylsulfatase A deficiëntie
ARSA deficiëntie
Sulfatidose
Sulfatide lipidosis
Cerebroside-sulfatase deficiëntie
Cerebroside-3-sulfatase deficiëntie
Cerebral sclerosis, diffuse, metachromatic form

Meest gebruikte naam:

Metachromatische leukodystrofie (MLD)

Inleiding

Metachromatische leukodystrofie (MLD) 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 term 'leukodystrofie' is een verzamelnaam voor erfelijke aandoeningen die invloed hebben op de hersenen, het ruggenmerg en het centrale zenuwstelsel. De term stamt af van de 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. De witte stof bestaat uit zenuwvezels, kleine bloedvaatjes, steuncellen en vooral myeline. Dit is een vetachtige substantie die de zenuwvezels, die prikkels doorgeven in de hersenen, beschermt. Myeline is te vergelijken met de isolatie om een elektriciteitsdraad. De term "metachromatisch" wordt gebruikt voor de specifieke kleur van de cellen bij een patiënt, wanneer daar in het laboratorium bepaalde kleuringen mee gedaan worden. MLD is een lysosomale stapelingsziekte.

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar oude, kapotte celonderdelen worden afgebroken, of indringers van buiten een kopje kleiner worden gemaakt. In de lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze elders in de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n honderd enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale

stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Sphingolipiden

De groep lysosomale stapelingsziekten is verder onder te verdelen naar de soort ongewenste stof die zich in de lysosomen opstapelt. Bij de sphingolipiden is dat een bepaald type vetten. Die hopen zich op in de lysosomen waardoor de cellen extreem groot worden en er onder de microscoop schuimachtig uitzien. De precieze samenstelling van die schuimcellen verschilt en is vaak kenmerkend voor een bepaalde ziekte.

Zeldzaamheid

MLD is een zeldzame stofwisselingsziekte. Naar schatting komt de ziekte in België bij ongeveer 1 op de 40.000 levendgeboren kinderen voor. Dit is een schatting voor alle vormen van MLD bij elkaar. In België komt de juveniele vorm het vaakst voor.

Symptomen

Het ziektebeeld van MLD is onder te verdelen in drie typen. Dit onderscheid heeft vooral te maken met de leeftijd waarop de eerste symptomen verschijnen. Tussen patiënten van één type kunnen er grote verschillen zijn in de symptomen en de leeftijd waarop die beginnen. Daarnaast is er nog een zeldzame variant waarbij patiënten niet alleen het enzym arylsulfatase A missen, maar nog minstens zes andere sulfatasen. Deze patiënten hebben een ziektebeeld dat lijkt op dat van laat-infantiele MLD patiëntjes, gecombineerd met enkele kenmerken van andere ziekten, de mucopolysaccharidosen.

Laat-infantiele MLD (begin voor de leeftijd van 30 maanden)

Kinderen met deze vorm van MLD worden meestal normaal geboren en ontwikkelen zich in eerste instantie normaal. Vaak komen de eerste symptomen van de ziekte tussen het eerste en tweede levensjaar aan het licht. De kinderen hebben moeite met leren praten en leren lopen. Sommige patiëntjes leren nooit lopen, andere verliezen het binnen korte tijd nadat de ziekte begonnen is. De patiëntjes verliezen steeds meer spierkracht en worden slap. Behalve niet meer lopen, kunnen ze binnen korte tijd ook niet meer zelfstandig staan en zitten. Het slikken gaat achteruit zodat sondevoeding nodig wordt. Hun verstandelijke ontwikkeling komt tot stilstand en ze worden volledig verzorgingsafhankelijk. Hoewel ze niet meer kunnen spreken, reageren ze vaak nog wel op hun ouders. In de laatste fase van hun ziekte zijn de patiëntjes bedlegerig. Ze hebben al het contact met hun omgeving verloren en zijn blind. Meestal duurt deze laatste fase enkele maanden tot jaren, waarna de patiëntjes op jonge leeftijd overlijden.

Juveniele MLD (begin tussen 2.5 en 16 jaar)

Kinderen met juveniele MLD krijgen voor het eerst symptomen tussen hun derde en zestiende levensjaar. Vaak begint het met een opvallende achteruitgang in de schoolprestaties. De kinderen lijken verward of dagdromerig. Al snel krijgen ze ook lichamelijke symptomen: ze worden onhandig, gaan vreemd lopen en steeds slordiger praten. Ook deze patiënten krijgen verlamingsverschijnselen en verliezen steeds meer vaardigheden, zowel fysieke als mentale. Zij worden uiteindelijk bedlegerig en zorgafhankelijk. Ook kunnen ze hun gezichtsvermogen verliezen. Een ernstige spasticiteit behoeft vaak aanvullende behandeling, soms met een

medicijnenpomp. Deze vorm verloopt langzamer dan de laat-infantiele vorm. Levensverwachting wordt mede bepaald door complicaties en is moeilijk in te schatten.

Adulte MLD

De eerste symptomen komen bij deze vorm na de puberteit aan het licht, maar de precieze leeftijd kan sterk variëren (tot na het zestigste levensjaar). Bij deze patiënten begint de ziekte vaak met psychiatrische verschijnselen en gedragsproblemen. De prestaties op school of werk verslechteren langzaam en de persoonlijkheid van de patiënt kan veranderen. Het verlies aan lichamelijke en verstandelijke vaardigheden gaat geleidelijk, tot ook deze patiënten zorgafhankelijk worden.

Diagnose

De diagnose wordt meestal gesteld door een specialist, die in eerste instantie afgaat op de klinische verschijnselen en aan de hand daarvan onderzoek laat doen in bloed, urine of gekweekte huidcellen. Hierna, of op basis van de kliniek en de klassieke MRI afwijkingen kan de activiteit van het arylsulfatase A enzym worden gemeten. Als dit onvoldoende aanwezig is, staat de diagnose vast. In het algemeen wordt aansluitend nog genetisch onderzoek gedaan van het ARSA gen.

Behandeling

MLD is niet te genezen. Op dit moment is er ook geen afdoende behandeling bekend om de gevolgen van MLD te voorkomen. In sommige gevallen wordt er beenmergtransplantatie toegepast, om zodoende te proberen het lichaam in staat te stellen om alsnog voldoende arylsulfatase A aan te maken vanuit de nieuw ingebrachte stamcellen. Deze transplantatie heeft ongeveer 12 maanden tijd nodig om te kunnen werken en is daarom niet zinvol bij patiënten die al duidelijke verschijnselen hebben. Kinderen met de laat-infantiele vorm die al verschijnselen hebben kunnen in het algemeen daarom niet getransplanteerd worden. De therapie is helaas ook niet bij alle patiënten werkzaam. Bij patiënten die vroeg of zelfs voor begin van verschijnselen (bij voorbeeld broers of zussen) gediagnosticeerd worden, is het wel dé aangewezen behandeling. Gentherapie bleek, ten minste op korte termijn, effectief voor kinderen met de laat-infantiele vorm die nog geen symptomen hebben ontwikkeld, ook al is hier nog niets bekend over late termijn effecten en werkzaamheid. Enzymvervangende therapie is vooralsnog niet werkzaam.

Als een experimentele behandeling niet mogelijk of zinvol wordt geacht, bestaat de behandeling uit het zorgen voor zoveel mogelijk comfort en ondersteunende therapie, zoals fysiotherapie, het aanbrengen van voorzieningen in en om de woning, het zorgen voor zo min mogelijk contracturen en vergroeiingen, het behandelen van de eventueel optreden epilepsie etc. In een later stadium van de ziekte wordt meestal een PEG-sonde aangelegd, zodat het kind via de buikwand met een sonde gevoed kan worden. De vaak ernstige spasticiteit kan in veel gevallen behandeld worden door middel van een speciale medicijnenpomp.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).