

182. Pelizaeus-Merzbacher

Synoniemen:

Ziekte van Pelizaeus-Merzbacher
Syndroom van Pelizaeus-Merzbacher
Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD)

Meest gebruikte naam:

Ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Inleiding

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher is een zeldzame, erfelijke hersenziekte. De witte stof in de hersenen is daarbij aangetast. Deze ziekten worden ook leukodystrofieën genoemd.

Achtergrond:

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher is een zogenoemde wittestofziekte of 'leukodystrofie'. De witte stof vormt het geleidingssysteem van de hersenen. 'Boodschappen' worden aangemaakt in zenuwcellen en moeten doorgegeven worden aan andere delen van de hersenen of het lichaam. Het doorgeven verloopt via de witte stof. De zenuwvezels die de informatie doorgeven zijn geïsoleerd door myeline. Het doorgeven van de informatie wordt daardoor sneller. Het myelinelaagje is ook belangrijk voor de bescherming van de zenuwvezel. Bij patiënten met Pelizaeus-Merzbacher ontbreekt de myeline bijna volledig. Boodschappen kunnen alleen langzaam worden doorgegeven, en de zenuwvezels zijn niet goed beschermd. De eerste patiënten met deze ziekte werden meer dan 100 jaar geleden beschreven door de Duitse artsen Pelizaeus en Merzbacher.

Het defecte eiwit bij de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher wordt veroorzaakt door een defect in het eiwit proteolipid protein-1, veroorzaakt door een afwijking op het X-chromosoom. Dit wordt het PLP1 gen genoemd. Dit defect verstoort de aanmaak van myeline, want PLP1 is het belangrijkste onderdeel van myeline. Het gebrek aan myeline kan worden aangetoond middels MRI onderzoek van de hersenen.

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher wordt onderscheiden in drie grote vormen: de aangeboren vorm, de klassieke vorm en de volwassen/adulte vorm. Bij de klassieke vorm is meestal sprake van een verdubbeling van het hele PLP1 gen. Bij de andere vormen is sprake van een mutatie of missende informatie op het gen.

Zeldzaamheid

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher is een zeldzame aandoening die bijna uitsluitend voorkomt bij jongens. Het is onbekend hoe vaak de ziekte precies voorkomt in België.

Symptomen

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher wordt onderscheiden in drie vormen. De aangeboren vorm, de klassieke vorm en de volwassen/adulte vorm.

Aangeboren vorm

Bij de aangeboren vorm is het verloop het ernstigst. Al vanaf de geboorte heeft de patiënt symptomen, zoals geluid bij het inademen en trillende oogbewegingen (nystagmus). Lage

spierspanning bij de geboorte ontwikkelt zich in de kinderjaren tot spasticiteit. Patiënten leren over het algemeen niet zitten, lopen en praten. Ze blijven achter in lengtegroei, lichaamsgewicht en verstandelijke ontwikkeling. Vaak is sondevoeding noodzakelijk. Soms hebben de patiënten onwillekeurige spierbewegingen of abnormale houdingen. Vaak overlijden deze kinderen in de vroege kinderjaren.

Klassieke vorm

De klassieke vorm komt het meeste voor. Bij de klassieke vorm ontstaan de verschijnselen vaak in de eerste levensmaanden. Vaak hebben kinderen met deze vorm last van trillende oogbewegingen, schokken, trillen of rollende bewegingen van het hoofd. De onwillekeurige oogbewegingen verbeteren vaak langzaam. Lage spierspanning bij de geboorte ontwikkelt zich in de kinderjaren tot spasticiteit. Patiënten met milde verschijnselen leren soms lopen, meestal met een hulpmiddel. Soms verliezen ze deze mogelijkheid ook weer als de spasticiteit toeneemt. Vaak is sprake van een milde geestelijke achterstand. Bij de kinderen met ernstige verschijnselen blijft de lengtegroei achter en zijn er vaak voedingsproblemen. De levensverwachting is korter, afhankelijk van de klachten. Er zijn ook patiënten bekend die zeventig jaar oud zijn geworden.

Volwassen/adulte vorm

De volwassen/adulte vorm geeft vaak mildere klachten na de leeftijd van tien jaar. Deze patiënten hebben een normale levensverwachting. Hun MRI kan normaal zijn. Hoewel voornamelijk jongens/ mannen de ziekte krijgen, ontwikkelen de vrouwelijke dragers (meestal van families met jongens met milde klachten) soms op latere leeftijd milde klachten, zoals loopstoornissen door een milde spasticiteit.

Diagnose

Door het klachtenpatroon en hersenonderzoek middels MRI kan de diagnose voor de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher gesteld worden. Door DNA-onderzoek kan bepaald worden of er sprake is van een afwijkend PLP1-gen.

Behandeling

Het syndroom van Pelizaeus-Merzbacher is niet te genezen. Voor het syndroom is geen behandeling beschikbaar die de symptomen van de ziekte kan voorkomen of beperken. Alle vormen van 'behandeling', zoals medicijnen en begeleiding van diverse specialisten zijn erop gericht om de patiënt zo aangenaam mogelijk te laten leven en complicaties door bijvoorbeeld spasticiteit te voorkomen. Mogelijk dat stamceltherapie in de toekomst kan bijdragen aan de behandeling. Momenteel verkeert dit onderzoek nog in de experimentele fase, waarbij onderzoek wordt gedaan bij muizen. Er zijn inmiddels ook vier patiënten getransplanteerd, zonder evidente verbetering van de symptomen of de MRI.

Erfelijkheid

Wittestofziekten zijn meestal 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. De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher is X-gebonden. Dat betekent dat de afwijking zich op het X-chromosoom van de moeder bevindt. In de meeste gevallen heeft zij nergens last van. Zij is dan een "gezonde drager" van een afwijkend gen en ze heeft daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt

ervoor dat het benodigde eiwit bij haar voldoende aangemaakt wordt. Een kind (jongen) met de ziekte heeft het afwijkende gen op zijn X-chromosoom. Er is voor die ziekte geen gen op zijn Y-chromosoom dat compenseert. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt.

X-gebonden 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 'geslachtsgebonden (X-gebonden) recessief' over. Geslachtsgebonden betekent dat het afwijkende gen op een geslachtschromosoom ligt, vrijwel altijd op het X-chromosoom. Deze ziekten komen vrijwel alleen bij jongens en mannen voor, omdat zij maar één X-chromosoom hebben. Als hun moeder op één van haar X-chromosomen een afwijkend gen heeft, is zij meestal zelf niet ziek, want op haar andere X-chromosoom heeft ze nog het normale gen. Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij haar voldoende aangemaakt wordt. Haar zonen hebben 50% kans om de ziekte te erven. Haar dochters zijn gezond, maar hebben 50% kans dat ze draagster zijn van het afwijkende gen. Zij kunnen de ziekte ook weer aan hun zonen doorgeven. Ook hier is het vaak onbekend dat vrouwen draagster zijn, totdat er een zoon met een ziekte wordt geboren. De zieke man geeft alleen het afwijkende gen door aan zijn dochters, die alle draagster zullen zijn. De kans dat de zieke man de ziekte aan zijn kinderen doorgeeft is heel erg klein, omdat zijn partner dan drager moet zijn van dezelfde genafwijking. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat zij dezelfde genafwijking heeft, zeer klein.

