

202. PCH6

Synoniemen:

Mitochondrial arginyl-tRNA synthetase deficiency
Pontocerebellar hypoplasia type 6

Meest gebruikte naam

PCH6

Inleiding

Wat is Pontocerebellaire Hypoplasie (PCH)?

Pontocerebellaire hypoplasie is een erfelijke aandoening waarbij de kleine hersenen (het cerebellum) en een deel van de hersenstam (de pons) te klein (hypoplastisch) zijn. Als gevolg hiervan hebben kinderen met PCH een ernstige ontwikkelingsachterstand en blijft ook de groei van andere delen van de hersenen achter. Hoewel de aandoening erg zeldzaam is zijn er inmiddels 10 vormen of subtypen van PCH beschreven. PCH2 is de meest voorkomende vorm van PCH.

PCH6 (pontocerebellaire hypoplasie, type 6) is een 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 minder of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Verskillende vormen van pontocerebellaire hypoplasie

Het onderscheid tussen de verschillende vormen van PCH wordt gemaakt aan de hand van de ziekteverschijnselen en de onderliggende genetische oorzaak. .

PCH1 – veranderingen van de hersenen en het ruggenmerg leiden tot spierzwakte en een vroegtijdig overlijden, meestal voor het eerste levensjaar. PCH1 wordt meestal veroorzaakt door mutaties in het EXOSC3 gen.

PCH2 – kleinere hersenen dan normaal, die krimpen gedurende het leven, waardoor de hoofdomtrek steeds meer achterblijft. Zowel motorisch als mentaal is de ontwikkeling ernstig vertraagd, of geheel afwezig. Kenmerkende spasticiteit, onbedwingbare bewegingen in armen en benen, slikstoornissen en epileptische aanvallen. PCH2 is de meest voorkomende vorm van PCH en wordt veroorzaakt door mutaties in het TSEN54 gen (meest frequent), TSEN2 of TSEN34.

PCH3 – vergelijkbaar met PCH2 zonder de kenmerkende bewegingsonrust, maar met afwijkingen aan de oogzenuw. PCH3 wordt veroorzaakt door mutaties in het PCLO gen.

PCH4&PCH5 – vergelijkbaar met PCH2, maar ernstiger zodat al direct na de geboorte beademing nodig is. Bij de geboorte is vaak te veel vruchtwater door een slikstoornis die al voor de geboorte bestaat, stijve vervormde gewrichten en een ademstoornis waardoor vaak al direct een blijvende behoefte ontstaat aan

beademing. Door al deze factoren is de overlevingskans zeer gering. PCH4 en PCH5 zijn onafhankelijk van elkaar beschreven door verschillende onderzoekers, maar zijn volgens de laatste inzichten identiek en worden veroorzaakt door mutaties in het TSEN54 gen. Maar de gevolgen van deze mutaties zijn ernstiger dan bij PCH2.

PCH6 – de mitochondriële ademhalingsketen (energievoorziening van de cel) is aangedaan in de spieren en in de hersenen. PCH6 kan dus ook tot de mitochondriale ziekten worden gerekend. Ook deze vorm is ernstig en kan leiden tot vroegtijdig overlijden. PCH6 wordt veroorzaakt door mutaties in het RARS2 gen.

PCH7 – zeer zeldzame vorm van PCH, waarbij de mannelijke geslachtsontwikkeling gestoord is.

PCH8– eveneens een zeer zeldzame vorm van PCH, tot nu toe zijn slechts enkele patiënten beschreven. PCH8 wordt veroorzaakt door mutaties in het CHMP1A gen.

PCH9- Eveneens zeer zeldzaam. Kenmerkend is een bepaalde vorm van de hersenstam op de MRI. PCH9 wordt veroorzaakt door mutaties in het AMPD2 gen.

PCH10- Ook zeer zeldzaam. De grote en kleine hersenen zijn ongeveer in gelijke mate aangedaan en soms zijn er ook afwijkingen in het ruggenmerg. PCH10 wordt veroorzaakt door mutaties in het CLP1 gen.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij PCH-6 is er een probleem met het gen RARS2. Dit gen codeert voor een enzym dat betrokken is bij de energieproductie in mitochondriën. Mitochondriën zijn de onderdelen in cellen die zorgen voor energieproductie. Tijdens de ontwikkeling van het zenuwstelsel heeft het lichaam meer energie nodig. Dit verklaart ook waarom afwijkingen in de mitochondriën zo vaak leiden tot problemen in het zenuwstelsel, zoals de hersenen.

Zeldzaamheid

PCH6 is erg zeldzaam. Er zijn wereldwijd slechts enkele patiënten bekend. Het precieze aantal is niet bekend.

Symptomen

Patiënten hebben ernstige klachten, zoals epileptische aanvallen. Deze aanvallen zijn al aanwezig vanaf de geboorte. Ze zijn moeilijk onder controle te brengen met medicatie en kunnen gepaard gaan met een ademstilstand. Er is geen **motorische** ontwikkeling en het voeden van de baby is lastig. Vaak is er ook refluxziekte. Dit houdt in dat maagzuur terug naar de slokdarm stroomt. Dit leidt tot zuurbranden. De zieke kinderen wegen vaak een stuk minder dan normaal en hebben een kleine omtrek van het hoofd. De hersenen worden steeds kleiner. Er is een ernstige ontwikkelingsachterstand. Vaak is er ook sprake van spierzwakte. Uiteindelijk kunnen de patiënten verlammingen krijgen aan hun armen en benen.

Kinderen met PCH6 kunnen op jonge leeftijd overlijden, al is de precieze levensverwachting niet bekend.

Diagnose

Bij deze ziekte kan de hoeveelheid melkzuur in het bloed en hersenvocht verhoogd zijn. Op een MRI-scan kunnen afwijkingen aan de hersenen gezien worden. Hierbij is te zien dat de grote en kleine hersenen een stuk kleiner zijn dan normaal. De

diagnose kan bevestigd worden, door veranderingen (mutaties) in het RARS2 gen aan te tonen.

In spieren kan de werking van de mitochondriële complexen getest worden. Hiervoor is het nodig een klein stukje spierweefsel af te nemen (biopt). Deze mitochondriële complexen zijn verantwoordelijk voor de daadwerkelijke energieproductie. Vaak werkt bij PCH6 een deel van deze complexen niet goed. OPMERKING: Deze waarden zijn vaak niet afwijkend.

Het is erg lastig om tot een juiste diagnose te komen. Er zijn namelijk veel verschillende genetische afwijkingen die leiden tot dezelfde soort klachten.

Behandeling

Helaas kan PCH6 niet genezen worden. In de beginfase van de ziekte kunnen de epileptische aanvallen soms beperkt worden met behulp van medicijnen. Later wordt het vaak onbehandelbaar. De rest van de behandeling is ondersteunend. Voor voedingsproblemen kan een sonde worden gebruikt. Zo kan voeding direct in de maag komen.

Bij één patiënt leidde een ketogeen dieet tot minder epileptische aanvallen. Hierbij worden meer vetten, maar minder koolhydraten gegeten. Vetten zitten bijvoorbeeld in noten en boter, terwijl koolhydraten normaal aanwezig zijn in brood, pasta en granen. Echter, alle patiënten die gediagnostiseerd zijn met PCH6 krijgen sondevoeding.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).