



## Metachromatische leucodystrofie

### Wat is metachromatische leucodystrofie?

Metachromatische leucodystrofie is een erfelijke ernstige stofwisselingsziekte in de hersenen waarbij geleidelijk aan steeds meer hersencellen afsterven.

### Hoe wordt metachromatische leucodystrofie ook wel genoemd?

Metachromatische leucodystrofie wordt ook wel afgekort met de letters MLD. Een andere naam voor metachromatische leucodystrofie is Arylsulfatase A deficiëntie of Cerebroside Sulfatase deficiëntie, genoemd naar het stofje arylsulfatase A wat ontbreekt bij de ziekte metachromatische leucodystrofie. Arylsulfatase A behoort tot de groep stofjes die Cerebroside Sulfatase worden genoemd.

Zelden wordt de term ziekte van Greenfield gebruikt, genoemd naar de arts Greenfield die deze ziekte beschreven heeft

### Hoe vaak komt metachromatische leucodystrofie voor bij kinderen?

Metachromatische leucodystrofie is een zeldzame ziekte, die ongeveer bij één op de 40.000-70.000 kinderen voorkomt.

### Bij wie komt metachromatische leucodystrofie voor?

Metachromatische leucodystrofie kan op zowel op kinderleeftijd als op volwassen leeftijd beginnen. Afhankelijk van de beginleeftijd worden er verschillende typen metachromatische leucodystrofie onderscheiden.

De laat infantiele vorm geeft de eerste klachten meestal in het tweede levensjaar, de juveniele vorm op lagere schoolleeftijd (4-10 jaar) en de adulte vorm geeft de eerste klachten na de leeftijd van 16 jaar.

Metachromatische leucodystrofie komt zowel bij jongens als bij meisjes voor.

### Wat zijn de symptomen van het Metachromatische leucodystrofie?

#### *Knik in de ontwikkeling*

Kinderen met een metachromatische leucodystrofie ontwikkelen zich aanvankelijk net als andere kinderen. Geleidelijk aan ontstaan klachten als gevolg van het afsterven van allerlei zenuwcellen. Hierdoor gaan kinderen eerst stilstaan in de ontwikkeling, ze leren geen nieuwe vaardigheden meer bij. In een later stadium verleren ze ook vaardigheden die ze voorheen wel beheersten.

#### *Beginleeftijd*

Alle typen metachromatische leucodystrofie geven dezelfde klachten, alleen de beginleeftijd verschilt. Bij de laat-infantiele vorm beginnen de klachten meestal in het tweede levensjaar, bij de juveniele vorm tussen de 4 en 12 jaar en bij de adulte vorm na de leeftijd van 14 jaar.

#### *Stijven spieren*

Als gevolg van het afsterven van hersencellen kunnen de hersenen niet meer goed functioneren. Hierdoor verloopt de aansturing van de spieren door de hersenen niet meer goed. Kinderen met metachromatische leucodystrofie krijgen hierdoor problemen met het bewegen van hun armen en benen, de spieren worden stijf. Deze stijfheid wordt spasticiteit genoemd. Als gevolg van deze stijfheid wordt lopen en bewegen erg moeizaam en op een gegeven moment zelfs niet meer mogelijk.



## *Spierslapt*

Naast spierstijfheid kunnen kinderen met metachromatische leucodystrofie ook juist last hebben van spierslapt. Ze kunnen moeilijk zelf hun hoofd overeind houden en moeten goed vast gehouden worden wanneer ze opgetild worden.

## *Ongecoördineerde bewegingen*

Kinderen met een metachromatische leucodystrofie raken de coördinatie over hun bewegingen kwijt. De bewegingen verlopen niet vloeiend maar juist schokkerig. Daardoor kan kruipen of lopen bijvoorbeeld niet meer mogelijk zijn. Sommige kinderen kunnen niet meer zelfstandig staan en kunnen alleen maar staan wanneer ze vastgehouden worden.

## *Onduidelijk praten*

Kinderen met een metachromatische leucodystrofie gaan vaak steeds onduidelijker praten als zij dit al konden. Ook gaan ze steeds minder praten. Later in het ziekteproces praten ze vaak helemaal niet meer en is communiceren niet meer mogelijk.

## *Problemen met slikken*

Tijdens het ziekteproces zal het slikken ook steeds moeilijker gaan. Kinderen gaan zich steeds vaker verslikken. Eerst vaak in dun vloeibaar drinken, later vaak ook in het meer vaste voedsel. Op een gegeven moment wordt zelf slikken van drinken of voeding niet meer veilig, omdat als gevolg van verslikken er voeding in de longen terecht kan komen wat een longontsteking kan veroorzaken.

## *Problemen met zien*

Kinderen met een metachromatische leucodystrofie krijgen geleidelijk problemen met het zien. Ze gaan steeds waziger zien en worden uiteindelijk zeer slechtziend tot blind. Bij sommige kinderen maken de ogen schokkerige bewegingen.

## *Gevoel*

Bij kinderen met een metachromatische leucodystrofie verandert ook het gevoel in de armen en in de benen. Vaak wordt normaal aanraken van de armen en de benen juist als pijnlijk ervaren.

## *Achteruitgang leerprestaties*

De meeste kinderen met een metachromatische leucodystrofie op lagere schoolleeftijd krijgen problemen met het opletten, zich concentreren en het onthouden van nieuwe informatie. Geleidelijk aan worden de problemen steeds groter. Het lukt niet meer om op school bij te blijven en het leren gaat steeds moeilijker. Op een bepaald moment kan een kind met het syndroom van metachromatische leucodystrofie helemaal geen nieuwe informatie meer onthouden en verleert het ook allerlei vaardigheden die het al wel beheerste. Ze raken ook steeds meer in zichzelf gekeerd en reageren niet meer goed op wat er om hen heen gebeurt. Kinderen met metachromatische leucodystrofie worden geleidelijk aan dement.

## *Gedragsproblemen*

Bij kinderen met de juveniele of adulte vorm van metachromatische leucodystrofie begint de ziekte nog al eens met gedragsproblemen. Kinderen worden snel boos, zijn agressief of raken juist terug getrokken en reageren niet meer goed op hun omgeving. Wanneer er naast gedragsproblemen nog geen andere symptomen zijn, is het vaak heel lastig om de goede diagnose te stellen. Vaak worden in het begin diagnoses als depressie en schizofrenie gesteld.



Wanneer naast gedragsproblemen ook problemen met lopen en praten ontstaan is dat vaak een reden tot verder onderzoek en tot het stellen van de juiste diagnose.

## *Epilepsie*

Als gevolg van metachromatische leucodystrofie krijgt een klein deel van de kinderen epilepsie-aanvallen. Allerlei soorten epilepsie-aanvallen kunnen voorkomen.

## *Incontinentie*

Laat in het ziekteproces raken kinderen met metachromatische leucodystrofie incontinent. Eerst voor urine, later ook voor ontlasting.

## *Laat stadium*

In een laat stadium van de ziekte zullen kinderen met een metachromatische leucodystrofie niet meer kunnen reageren op de omgeving en hun omgeving ook niet meer waarnemen. Dit is een hele moeilijke fase waarin contact niet meer mogelijk is. Kinderen zijn dan bedlegerig geworden en volledig afhankelijk van zorg.

## **Wat is de oorzaak van metachromatische leucodystrofie?**

### *Fout in het erfelijk materiaal*

Metachromatische leucodystrofie wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijke materiaal, het DNA. Het gaat om een fout op een van de chromosomen. Het DNA bevat informatie voor het aanmaken van eiwitten. Door de fout in het DNA wordt een bepaald eiwit wat een belangrijke rol speelt in de stofwisseling niet aangemaakt. Dit eiwit is een enzym en heet arylsulfatase A. Dit eiwit bevindt zich normaal in een speciaal onderdeel van de cellen die lysosomen worden genoemd.

Recent is ontdekt dat metachromatische leucodystrofie ook kan ontstaan door een foutje in het eiwit saposine B, een eiwit wat nodig is voor een goede werking van arylsulfatase A.

### *Ontbreken eiwit Arylsulfatase A*

Het eiwit Arylsulfatase A speelt een belangrijke rol bij de aanmaak en afbraak van bepaalde sulfatide-vetten. Deze sulfatide-vetten zijn een belangrijk onderdeel van het zogenaamde myelinelaagje rondom de zenuwen. Myeline zorgt voor een geleidingslaagje om de zenuwen heen, net als de coating van een stroomkabel. Het myeline beschermt de zenuwen en zorgt dat ze sneller kunnen werken.

### *Kapot gaan myeline laagje*

Bij metachromatische leucodystrofie mist het eiwit arylsulfatase A. Hier door kunnen sulfatide-vetten niet meer afgebroken worden en komen er veel te veel sulfatide-vetten in het geleidingslaagje (myeline) rondom de zenuwen. Door het te veel aan sulfatide-vetten gaat het geleidingslaagje rondom de zenuw kapot. De zenuw kan hierdoor veel minder snel werken en alle signalen worden dus trager verwerkt. Ook is de zenuw nu veel minder goed beschermd en kan de zenuw zelf beschadigd raken waardoor de zenuw helemaal niet meer kan werken.

### *Beschadiging zenuwen*

Zowel zenuwen in de hersenen als zenuwen in het ruggenmerg als zenuwen in de armen en benen gaan dus in eerste instantie trager werken en in een later stadium kapot. Dit veroorzaakt de klachten van een metachromatische leucodystrofie.



## Hoe wordt de diagnose Metachromatische leucodystrofie gesteld?

### *Verhaal en onderzoek*

Op grond van het verhaal en de bevindingen bij onderzoek, kan de kinderneuroloog vermoeden dat er sprake is van een stofwisselingsziekte. Veel verschillende stofwisselingsziekten kunnen het zelfde beeld geven als een metachromatische leucodystrofie. Om na te gaan om welke stofwisselingsziekte het gaat, is nader onderzoek nodig.

### *Urineonderzoek*

Door middel van urineonderzoek kunnen aanwijzingen gevonden dat er sprake is van een stofwisselingsziekte. Bij metachromatische leucodystrofie worden sulfatiden in de urine aangetroffen. Normaal gesproken zitten er geen sulfatiden in de urine. Wanneer er sulfatiden in de urine worden gevonden, zal bloedonderzoek moeten volgen om meer duidelijkheid over de diagnose te krijgen.

### *Bloedonderzoek*

Wanneer een arts op grond van het verhaal en de bevindingen bij onderzoek denkt aan het metachromatische leucodystrofie, kan deze diagnose bevestigd worden door middel van bloedonderzoek. In bloed zitten witte bloedcellen. In deze witte bloedcellen wordt de activiteit van het enzym wat bij het Metachromatische leucodystrofie verlaagd is gemeten. Een verlaagde waarde van het stofje arylsulfatase A wijst op de diagnose metachromatische leucodystrofie.

### *Huidbiopt*

Soms is het nodig de diagnose te bevestigen door het aantonen van het ontbrekende enzym in huidcellen.

### *MRI-scan*

Bij het vermoeden van een stofwisselingsziekte vaak een scan van de hersenen gemaakt worden. Bij metachromatische leucodystrofie is te zien dat er veranderingen zijn in de zogenaamde witte stof van de hersenen. In deze witte stof lopen de zenuwbanen met een myelinelaagje die bij de ziekte metachromatische leucodystrofie kapot gaan.

### *Ruggenprik*

Door middel van een ruggenprik wordt vaak hersenvocht verzameld, wat onderzocht kan worden in het laboratorium. In het hersenvocht wordt een verhoogd eiwit gehalte gevonden en aanwijzingen dat er sprake is van afbraak van hersencellen. Dit onderzoek zal met name verricht worden wanneer er nog geen duidelijkheid bestaat over de diagnose.

### *Oogarts*

Kinderen met een metachromatische leucodystrofie zullen vaak allemaal een keer door de oogarts gezien worden vanwege de problemen met zien.

### *EEG*

Wanneer kinderen met het metachromatische leucodystrofie epileptische aanvallen krijgen zal vaak een EEG (hersenscan) gemaakt worden. Op het EEG is bij het metachromatische leucodystrofie epileptische activiteit te zien. Het EEG-patroon is niet specifiek voor het metachromatische leucodystrofie maar kan bij meerdere ziektes gezien worden.



## *EMG*

Bij metachromatische leucodystrofie raken niet alleen de zenuwbanen in de hersenen beschadigd, maar ook de zenuwbanen die in de armen, benen en romp lopen. Door middel van een zenuwgeleidingsonderzoek is aan te tonen dat de zenuwen in de armen en benen ook aangedaan zijn. Dit onderzoek zal alleen verricht worden als er nog twijfel bestaat over de diagnose.

## **Hoe wordt het Metachromatische leucodystrofie behandeld?**

### *Geen genezing*

Er is geen behandeling die het metachromatische leucodystrofie kan genezen. De behandeling is erop gericht de symptomen van de ziekte zo veel mogelijk te onderdrukken of om het kind er zo goed mogelijk mee te leren omgaan.

### *Beenmergtransplantatie*

Bij de juveniele vorm van metachromatische leucodystrofie wordt wel geprobeerd of door middel van een beenmergtransplantatie van een ander persoon cellen in het lichaam van een kindje met metachromatische leucodystrofie kunnen worden gebracht die daar blijven leven en het eiwit arylsulfatase A aanmaken. Als zo'n beenmergtransplantatie aanslaat en er weer arylsulfatase A in het lichaam aanwezig is, kan voor een deel voorkomen worden dat de zenuwen verder beschadigen. Beschadigingen die er al zijn kunnen niet ongedaan gemaakt worden, beter zal een kindje dus niet worden. Het doel van de behandeling is verdere achteruitgang te vertragen of te voorkomen.

Beenmergtransplantatie is een hele zware behandeling met grote risico's en per kind zullen de risico's moeten worden afgewogen tegen de mogelijke winst die er te behalen is.

Kinderen met de infantiele vorm hebben vaak al te veel klachten op moment van ontdekken en de ziekte gaat te snel waardoor de risico's van een beenmergtransplantatie niet opwegen tegen de mogelijke winst die er te behalen is.

### *Epilepsie*

Met behulp van medicijnen wordt geprobeerd nieuwe epileptische aanvallen zo veel mogelijk te voorkomen.

### *Spierstijfheid*

De spierstijfheid van kinderen met metachromatische leucodystrofie kan verbeteren met behulp van medicijnen zoals baclofen of botulinetoxine-injecties.

### *Fysiotherapie, ergotherapie, revalidatie*

Een fysiotherapeut kan helpen om zo lang mogelijk en zo goed mogelijk in beweging te blijven.

De ergotherapeut en/of revalidatiearts kunnen behulpzaam zijn bij hulpmiddelen thuis die de verzorging van het kind vergemakkelijken.

### *School*

Wanneer het voor het kind met het metachromatische leucodystrofie niet meer mogelijk is om het reguliere onderwijs te volgen, kan het verwezen worden naar het speciaal onderwijs.

Als het volgen van speciaal onderwijs ook te moeilijk wordt, kan een kinderdagcentrum of een activiteitencentrum zorgen voor afleiding en invulling van de dag.



## *Voedingsproblemen.*

Wanneer zelf eten en drinken niet meer lukt kan het kind gevoed worden via een sonde door de neus of direct in de maag (PEG-sonde).

## *Longontstekingen*

Vanwege de slikproblemen en vele slijmvorming kunnen gemakkelijk longontstekingen ontstaan. Deze kunnen behandeld worden met antibiotica. Soms kan dagelijks een lage dosis antibiotica helpen om longontstekingen te voorkomen. Wanneer de longontsteking leidt tot ernstige ademhalingsproblemen kan het zijn dat een kind niet meer zelf voldoende kan ademen om het lichaam van voldoende zuurstof te voorzien. Zuurstof via een kapje of een neusbrilletje kan dan helpen. Wanneer de ademhalingsproblemen zeer ernstig zijn, kan het nodig zijn dat de ademhaling wordt overgenomen door een beademingsapparaat. Dit is een zware intensieve behandeling waarbij kinderen met metachromatische leucodystrofie goed moet worden afgewogen of de zwaarte van deze behandeling wel opweegt tegen het voordeel dat hiermee behaald moet worden. Vaak wordt dan ook niet voor beademing gekozen, maar dit moet natuurlijk bij elk kind afzonderlijk afgewogen worden door de behandelende dokters in nauwe samenspraak met de ouders/verzorgers.

## *Begeleiding*

Begeleiding en ondersteuning van ouders van een kind met metachromatische leucodystrofie is ook heel belangrijk. Via de patientenvereniging voor kinderen met stofwisselingsziekten, maatschappelijk of een klinisch psycholoog kunnen ouders begeleiding krijgen. In het forum van de kinderneurologie.eu site kunt u een oproepje plaatsen indien u behoefte heeft om in contact te komen met andere ouders die een kind hebben met deze aandoening.

## **Wat is de prognose van het metachromatische leucodystrofie?**

Metachromatische leucodystrofie is een ernstige ziekte waarbij kinderen geleidelijk aan steeds verder achteruit gaan en op een gegeven niet meer kunnen bewegen of communiceren met hun omgeving. De meeste kinderen komen te overlijden op jonge leeftijd. Bij kinderen waarbij metachromatische leucodystrofie al op jonge leeftijd begint verloopt het ziekteproces veel sneller dan bij kinderen waarbij de eerste klachten pas op latere leeftijd ontstaan. De meeste kinderen met de infantiele vorm van metachromatische leucodystrofie overlijden binnen maanden tot enkele jaren aan de ziekte, maar hierop zijn uitzonderingen bekend. Kinderen met metachromatische leucodystrofie die pas in hun tienerjaren de eerste klachten krijgen kunnen wel de volwassen leeftijd bereiken. Kinderen komen vaak te overlijden aan een onbehandelbare longontsteking.

## **Hebben broertjes of zusjes ook kans om metachromatische leucodystrofie te krijgen?**

Metachromatische leucodystrofie is een erfelijke ziekte. Dat betekent dat broertjes en zusjes van kinderen met metachromatische leucodystrofie ook kans hebben om deze ziekte te krijgen. Het gaat binnen de familie meestal wel allemaal om dezelfde vorm. Dus een broer of zus van een kindje met metachromatische leucodystrofie die al ouder is dan dit kindje zal de ziekte naar alle waarschijnlijkheid niet meer krijgen.

Als ouders die een kindje hebben gehad met metachromatische leucodystrofie, opnieuw in verwachting zijn van een kindje, dan heeft dit kindje in de meeste gevallen 25% kans om ook metachromatische leucodystrofie te hebben. Een kind krijgt de ziekte alleen als het van beide ouders een afwijkend chromosoom krijgt. De ouders zelf zijn drager en niet ziek omdat ze ook nog een gezond chromosoom hebben. De kans dat een kindje beide afwijkende chromosomen van beide ouders krijgt is 25%.



## *Prenatale diagnostiek*

Tijdens de zwangerschap bestaat de mogelijkheid om met behulp van een vlokkentest te kijken of dit kindje metachromatische leucodystrofie zal hebben. Wanneer het kindje metachromatische leucodystrofie blijkt te hebben bestaat er een mogelijkheid als de ouders dit zouden willen om de zwangerschap af te breken.

## **Links en verwijzingen**

[www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl)

[www.xald.nl](http://www.xald.nl)

## **Referenties**

1. Sevin C, Aubourg P, Cartier N. Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:175-83.
2. Matzner U, Gieselmann V. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5:55-65.

Laatst bijgewerkt 10 augustus 2007

Auteur: JH Schieving