

Metachromatische leukodystrofie (MLD)

Korte samenvatting

- MLD is een erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- MLD wordt veroorzaakt door mutaties in het ARSA-gen, dat codeert voor het enzym arylsulfatase-A.
- Deze aandoening is op basis van leeftijd van ziekte-aanvang geclassificeerd in drie subcategorieën: de laat-infantiele vorm, de juveniele vorm en de adulte vorm.
- MLD wordt gekenmerkt door progressieve neurodegeneratie die resulteert in uitval van motorische en neurocognitieve functies.
- De ziekteduur is bij de laat-infantiele vorm 3-10 jaar, en bij de juveniele en de adulte vorm tot wel 20 jaar of langer.
- Bij alle patiënten leidt de ziekte tot een staat van decerebratie en vroegtijdig overlijden.

Wat is metachromatische leukodystrofie (MLD)? [1](#) [2](#)

MLD is een autosomaal recessief erfelijke wittestofziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten. De ziekte wordt gekenmerkt door progressieve neurodegeneratie die resulteert in uitval van motorische en neurocognitieve functies.

Op basis van leeftijd waarop de eerste symptomen zich presenteren is deze aandoening geclassificeerd in drie varianten: de laat-infantiele vorm, de juveniele vorm en de adulte vorm.

De laat-infantiele vorm

Deze snel progressieve variant van MLD komt het meest voor (50-60% van de gevallen). De eerste ziekteverschijnselen presenteren zich vóór de leeftijd van 2.5 jaar met uiteenlopende neurologische symptomen. Het neurodegeneratieve ziekteproces leidt tot een staat van decerebratie die een aantal jaren kan aanhouden. Kinderen met deze variant van MLD overlijden gemiddeld 5 jaar na het verschijnen van de eerste symptomen.

De juveniele vorm

Bij de juveniele variant van MLD kan de leeftijd waarop de eerste symptomen zich presenteren variëren van 2.5- tot 16-jarige leeftijd. De eerste ziektepresentatie kan zich aandienen in de vorm van motorische stoornissen of gedragsstoornissen. Ook bij deze variant leiden neurodegeneratieve processen uiteindelijk tot een staat van decerebratie en vroegtijdig overlijden.

De adulte vorm

De adulte variant van MLD kan al op 15-jarige leeftijd manifest worden, maar ook zo laat in het leven als na het 60e jaar. De eerste symptomen ontstaan geleidelijk, veelal in de vorm van psychiatrische verschijnselen. De adulte vorm van de ziekte is minder snel progressief dan de laat-infantiele en de juveniele vorm. De laatste fase is echter vergelijkbaar met die van de andere

varianten.

De oorzaak van metachromatische leukodystrofie [1](#), [2](#), [4](#)

MLD wordt veroorzaakt door mutaties in het ARSA-gen, die leiden tot een deficiëntie van het enzym arylsulfatase-A.

Naast mutaties in het ARSA-gen zijn er nog twee andere genmutaties die MLD kunnen veroorzaken:

- mutaties in PSAP, een gen dat codeert voor prosaposine (een activatoreiwit voor arylsulfatase-A), en
- mutaties in SUMF1, een sulfatase-modificerend factor-1-gen, waardoor er defecten optreden in de gehele familie van sulfatase-enzymen; dit leidt tot [multiple sulfatase deficiëntie](#), een aandoening met de symptomen van MLD in combinatie met die van diverse mucopolysaccharidosen.

Het mechanisme van metachromatische leukodystrofie

Door verminderde activiteit van het enzym arylsulfatase-A treedt accumulatie van sulfatiden op in het centrale en perifere zenuwstelsel en vaak ook in de viscerale organen. In het zenuwstelsel heeft deze accumulatie demyelinisatie en neuronale schade tot gevolg. Sommige mutaties in het ARSA-gen leiden tot een pseudodeficiëntie: er is nog 10-15% normale enzymactiviteit, wat voldoende is om te verhinderen dat zich klinische symptomen van de ziekte ontwikkelen. Dat betekent dus dat er slechts 10-15% ASA-enzymactiviteit nodig is om een normale afbraak van sulfatiden te laten plaatsvinden.

Symptomen van metachromatische leukodystrofie [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#)

Klinische presentatie

Op basis van leeftijd waarop de eerste symptomen zich presenteren is deze aandoening geclassificeerd in drie varianten: de laat-infantiele vorm, de juveniele vorm en de adulte vorm. Het beloop en de duur van de ziekte kunnen per individu sterk variëren; er kan ook een overlap van symptomen zijn die maakt dat niet alle gevallen voor 100% passen in een van deze drie varianten. Binnen één familie kan de leeftijd van ziekte-aanvang variëren, vooral bij de juveniele en de adulte vorm.

De ziekteduur is bij de laat-infantiele vorm 3-10 jaar, en bij de juveniele en de adulte vorm tot wel 20 jaar of langer. Bij alle patiënten leidt de ziekte tot een staat van decerebratie en uiteindelijk de dood.

De laat-infantiele vorm

Na een aanvankelijk normale ontwikkeling presenteren de eerste symptomen zich vóór de leeftijd van 2,5 jaar in de vorm van spierzwakte, hypotonie, verminderde peesreflexen, onhandigheid en vaak vallen, op de tenen lopen en steeds slechter verstaanbaar praten. Sommige kinderen vertonen gedurende een aantal maanden uitsluitend symptomen van progressieve perifere neuropathie voordat de eerste cerebrale verschijnselen zich presenteren.

In het derde levensjaar volgt snel progressieve achteruitgang van de grove motoriek. Het kind kan

niet meer staan en er ontwikkelt zich dysartrie, afasie en intellectuele regressie. Geleidelijk ontstaat er spastische tetraplegie, met pathologische reflexen en soms zeer pijnlijke, tonische spasmen. Er treden bulbaire en pseudobulbaire paresen op, waardoor voedingsproblemen en luchtwegobstructie ontstaan. Ook epileptische insulten komen vaak voor.

Vervolgens verliest het kind alle contact met zijn omgeving, is het blind en in een staat van decerebratie. Deze toestand kan een aantal jaren aanhouden; patiënten overlijden gemiddeld 5 jaar na het verschijnen van de eerste symptomen, hoewel patiënten tegenwoordig, met de moderne technieken zoals kunstmatige voeding, langer in leven gehouden kunnen worden.

De juveniele vorm

De juveniele variant kenmerkt zich door een eerste presentatie van symptomen tussen 2.5- en 16-jarige leeftijd. Er zijn overwegingen om onderscheid te maken tussen een vroeg-juveniele vorm (ziekte-aanvang 4 - 6 jaar) en een laat-juveniele vorm (ziekte-aanvang 6 - 16 jaar): bij kinderen met een ziekte-aanvang voor hun 6e levensjaar presenteert de ziekte zich in eerste instantie met symptomen die lijken op die van de laat-infantiele vorm (loopstoornissen en andere motorische stoornissen als eerste ziektepresentatie), terwijl bij kinderen met een latere ziekte-aanvang de eerste symptomen gedragsstoornissen, slechte schoolprestaties en verlies van spraak- taalvaardigheden zijn en daarna pas loopstoornissen.

In het beginstadium is de ziekteprogressie over het algemeen langzamer dan die bij de laat-infantiele vorm. Vanaf het moment dat er sprake is van verlies van motorische functies, is de snelheid van ziekteprogressie bij beide varianten echter gelijk, ongeacht de leeftijd van ziekte-aanvang. Patiënten verliezen alle motorische vaardigheden, er ontwikkelt zich een langzaam progressieve spastische parese en bij veel patiënten ontwikkelt zich epilepsie.

De adulte vorm

De adulte variant van MLD kan al op 15-jarige leeftijd manifest worden, maar ook zo laat in het leven als na het 60e jaar. De eerste symptomen doen sluipenderwijs hun intrede, veelal in de vorm van gedragsveranderingen, geheugenproblemen en/of emotionele labiliteit, soms psychiatrische verschijnselen die doen denken aan schizofrenie, en een zich geleidelijk ontwikkelende dementie. Een eerste ziektepresentatie kan zich echter ook voordoen in de vorm van motorische verschijnselen (voornamelijk czs) en perifere neuropathie. De ziekteprogressie van de adulte vorm van MLD verloopt over het algemeen langzamer dan die van de laat-infantiele en de juveniele vorm; tussen ziekte-aanvang en overlijden kunnen tientallen jaren zitten, met afwisselend stabiele perioden en perioden van verslechtering. De laatste fase van de ziekte is vergelijkbaar met die van de laat-infantiele en de juveniele vorm.

Niet-neurologische symptomen van MLD

Aangezien stapeling van sulfatiden zich ook in de viscerale organen kan voordoen, kunnen zich ook andere dan alleen neurologische symptomen ontwikkelen. Het meest frequent komt galblaaspathologie voor: verdikking van de galblaaswand, galstenen, cholecystitis en een kleine of vergrote galblaas. Er zijn gevallen bekend waarbij polyposis van de galblaas zelfs het eerste symptoom van MLD was.

Andere organen die betrokken kunnen zijn, zijn onder andere de lever, de pancreas, de darmen en de nieren.

Symptomen op een rij

Neurologisch

- [gedragsstoornissen](#)
- [ontwikkelingsachterstand/regressie](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [verlies van spraak-taalvaardigheid](#)
- [psychomotorische retardatie/regressie](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)
- [dementie](#)
- [dysartrie](#)
- [afasie](#)
- [neuropathie](#)
- [ataxie](#)
- [motorische stoornissen](#)
- [extrapiramidale verschijnselen](#)
- [athetose](#)
- [hyporeflexie \(vroeg stadium\)](#)
- [hyperreflexie \(later stadium\)](#)
- [epileptische insulten](#)
- [decerebratiestijfheid](#)

Musculoskeletaal

- [myasthenie](#)
- [hypotonie](#)
- [hypertonie](#)
- [dystonie](#)
- [rigiditeit](#)
- [rigiditeit](#)
- [spastische paraparese](#)
- [spastische tetraplegie](#)

Gastro-intestinaal

- [dysfagie](#)
- [galblaaspathologie](#)

Oculair

- [visusbeperking/blindheid](#)
- [opticusatrofie](#)
- [nystagmus](#)
- [strabismus](#)

KNO

- [gehoorverlies](#)

Diagnostiek van metachromatische leukodystrofie [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [8](#)

Het belangrijkste kenmerk van MLD is progressieve neurologische achteruitgang, motorisch en/of gedragsmatig.

Klinische diagnose

De laat-infantiele en de juveniele vorm

De laat-infantiele vorm van MLD presenteert zich in de eerste 2,5 jaar na de geboorte, de juveniele vorm tussen 2,5- en 16-jarige leeftijd. Als een kind zich aanvankelijk normaal ontwikkelt en vervolgens enigerlei combinatie van de volgende verschijnselen vertoont, zou dit suggestief kunnen zijn voor MLD:

- spierzwakte
- hypotonie
- verminderde peesreflexen
- onhandigheid
- loopstoornissen
- op de tenen lopen
- verlies van spraak-taalvaardigheid
- progressieve perifere neuropathie
- achteruitgang van de grove motoriek
- dysartrie
- afasie
- gedragsstoornissen
- intellectuele regressie
- spastische tetraplegie
- epileptische insulten
- galblaaspathologie

De adulte vorm

De eerste klinische verschijnselen van de adulte vorm kunnen zich presenteren vanaf het 15e levensjaar tot op een leeftijd van boven de 60 jaar. De symptomen ontwikkelen zich bij deze vorm zeer geleidelijk, wat het tijdig stellen van een juiste diagnose erg lastig maakt. Een combinatie van twee of meer van de volgende verschijnselen zouden kunnen duiden op MLD:

- gedragsveranderingen
- geheugenproblemen
- emotionele labiliteit
- psychiatrische verschijnselen
- dementie
- motorische stoornissen
- perifere neuropathie
- galblaaspathologie

Beeldvormende diagnostiek

Voor het zichtbaar maken van MLD-specifieke afwijkingen in de hersenen is MRI een belangrijk diagnostisch instrument.

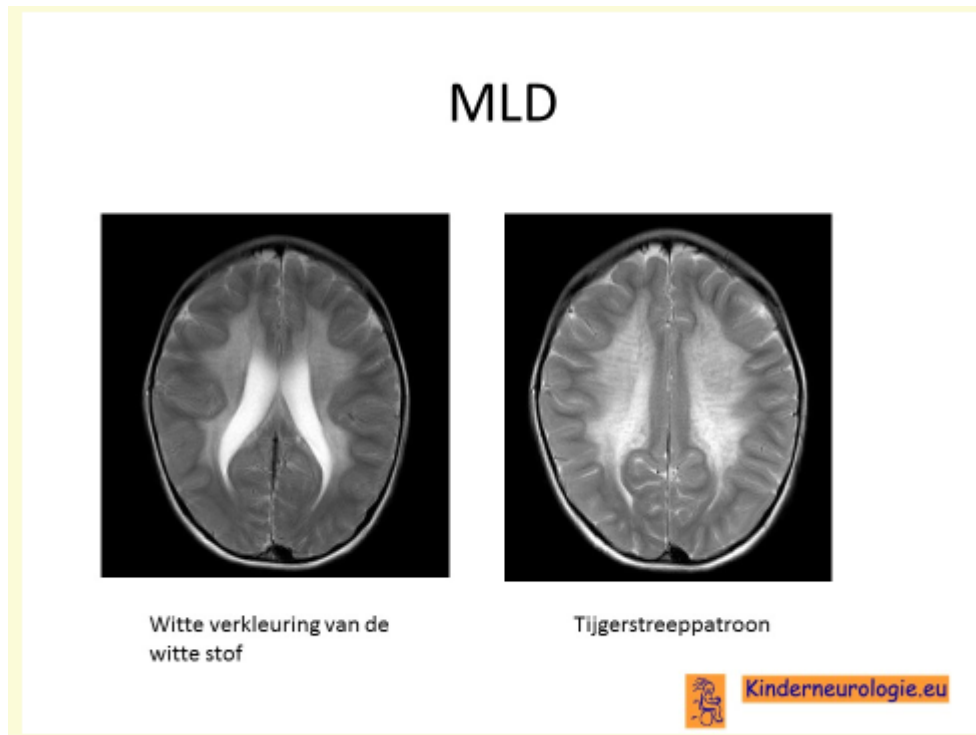


Figure 1 [Bron: <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/stofwisseling/MLD.php>]

Klinisch-chemische diagnose

Enzymdiagnostiek

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de ASA-enzymactiviteit in leukocyten en bepaling van sulfatideconcentraties in urine (dat laatste ook wanneer het vermoeden van een pseudodeficiëntie bestaat).

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het ARSA-gen die bij een individu MLD veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als MLD is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het ARSA-gen bekend zijn.

Behandeling van metachromatische leukodystrofie

Stamceltransplantatie

Door middel van stamceltransplantatie krijgt de patiënt enzymatisch gezonde beenmergcellen van een donor om zo het enzymtekort op te heffen.

Stamceltransplantatie moet in een zeer vroeg stadium van de ziekte worden gestart. Aan deze behandelmethode zijn echter aanzienlijke risico's verbonden.

Centrum voor Kinder-Wittestofziekten

AMSTERDAM

[020 444 4856](tel:0204444856)

[Bezoek website](#)

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Nuttige links

- <https://www.vumc.com/departments/center-for-children-with-white-matter-disorders/white-matter-disorders-classification/hereditary-white-matter-disorders-classified/metachromatic-leukodystrophy.htm>

Bronnen

1. Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;29(2) 261-273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987178>
2. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. 148: Metachromatic Leukodystrophy. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.*
3. Kohlschütter A, Eichlerbb F. Review: Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Review of Neurotherapeutics* Volume 11, Issue 10, 2011. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ern.11.135>
4. Fluharty AL. Arylsulfatase A Deficiency. *GeneReviews®*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/>
5. Van Rappard et al. Gallbladder and the risk of polyps and carcinoma in metachromatic leukodystrophy. *Neurology.* 2016 Jul 5;87(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27261095>
6. Kohlschütter A. Lysosomal leukodystrophies: Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1611-8. PubMed, PMID: 23622382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622382>
7. H. Rauschka et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy - Genotype strongly influences phenotype. *NEUROLOGY* 2006;67:859-863.
8. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. 2006 May 30 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130>