

181. Vanishing white matter

Synoniemen:

Vanishing white matter disease (VWM)

Childhood ataxia with central hypomyelination (CACH)

Meest gebruikte naam:

Vanishing white matter (verdwijnende witte stof)

Inleiding

Vanishing White Matter (VWM) 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

VWM staat voor vanishing white matter disease. De ziekte heeft zijn naam te danken aan het verdwijnen van de witte stof in de hersenen. De witte stof vormt het geleidingssysteem van de hersenen. 'Boodschappen' worden gegenereerd in zenuwcellen en moeten doorgegeven worden aan andere delen van de hersenen of het lichaam. Het doorgeven verloopt via de witte stof. De term 'vanishing white matter disease' betekent letterlijk 'ziekte van de verdwijnende witte stof'. De ziekte werd in de afgelopen 40 jaar bij herhaling beschreven door neuropathologen, die de hersenen van overleden patiënten onderzochten. De ziekte werd pas echt bekend tussen 1991 en 1998, toen de kenmerkende MRI-bevindingen in meerdere artikelen werden beschreven. Vanaf die tijd was het mogelijk de diagnose door middel van MRI-onderzoek te stellen en werden veel meer patiënten gediagnosticeerd. Uiteindelijk is gebleken dat vanishing white matter disease één van de vaakst voorkomende ziekten van de witte stof bij kinderen is. De oorzaak van VWM ligt in een fout in de eiwitproductie.

Eiwitten

Het menselijk lichaam bestaat voor een belangrijk deel uit eiwitten. Er zijn een heleboel soorten eiwitten. Sommige daarvan zijn bouwstoffen die bijvoorbeeld zorgen voor stevigheid in spieren en kraakbeen. Zij zijn daarmee belangrijk voor de structuur van het lichaam en alle onderdelen. Weer andere eiwitten hebben essentiële functies in het lichaam. Dat zijn bijvoorbeeld enzymen of transporteiwitten. Eiwitten zijn zo belangrijk dat er zonder eiwitten geen leven kan bestaan.

Eiwitproductie

De eiwitten in onze voeding zijn meestal niet direct door het lichaam te gebruiken. Ze worden eerst afgebroken tot kleinere onderdelen, de aminozuren. Met die aminozuren kan het lichaam naar behoefte alle eiwitten maken die het nodig heeft. Het bouwplan voor al die eiwitten ligt vast in het DNA. Voor elk eiwit is er een stukje van dat DNA: een gen. Het vertalen van een gen naar een eiwit verloopt in

verschillende stappen. Eerst wordt het DNA gekopieerd naar RNA, dat vervolgens gebruikt wordt als blauwdruk om het eiwit daadwerkelijk te maken. RNA is dus een soort boodschapper tussen het DNA in de celkern en de eiwitproductie die elders in de cel plaatsvindt.

De cel begint niet zomaar met het maken van een eiwit zodra er een RNA is gearriveerd. Daarvoor is een soort startschot nodig, de zogenaamde 'translatie initiatie'. Dit is belangrijk om te zorgen dat er niet te veel, maar ook niet te weinig eiwitten worden gemaakt. Bijvoorbeeld, tijdens actieve groei moet de eiwitproductie hoog zijn, omdat een lichaam in de groei veel eiwitten nodig heeft, zowel bouwstoffen als enzymen. Bij kinderen die in de groei zijn, is de translatie initiatie dus actief. Maar soms is het nodig om de eiwitproductie tijdelijk op een laag pitje te zetten. Bijvoorbeeld tijdens koorts. Dan bestaat het gevaar dat eiwitten gaan klonteren. Denk maar aan het bakken van vlees of een eitje: door de hogere temperatuur verandert het eiwit van structuur. Dat klonteren zorgt in het lichaam voor beschadigingen van weefsels en organen en moet dus voorkomen worden. Als beschermende maatregel remt het lichaam bij koorts de translatie initiatie, zodat er bijna geen eiwitten meer worden geproduceerd. Ook tijdens andere vormen van lichamelijke stress (dus niet geestelijke stress) moet de eiwitproductie omlaag, omdat deze veel energie kost. De energie moet eerst aan herstel van de stress besteed worden en niet aan het maken van nieuwe eiwitten.

Translatie initiatie

De translatie initiatie is een proces dat ook weer door verschillende eiwitten (enzymen) wordt geregeld. Twee enzymen zijn met name belangrijk. Het ene, eIF2, initieert de translatie, en het andere, eIF2B, zorgt dat eIF2 na elke translatie initiatie ronde weer wordt geactiveerd. Zonder eIF2B blijft eIF2 inactief en gebeurt er niets. Dus zijn zowel eIF2 als eIF2B onmisbaar voor de productie van elk eiwit in het lichaam.

Het lichaam regelt de hoeveelheid eiwit die wordt gemaakt, door iets te veranderen aan eIF2. Door die verandering blijven eIF2 en eIF2B aan elkaar plakken, waardoor ze inactief worden. Dus hoe meer eIF2 is veranderd, des te minder eiwit er geproduceerd wordt.

De eiwitproductie moet vooral verminderd of stopgezet worden onder omstandigheden van stress voor het lichaam, zoals infecties, koorts en trauma. Onder die omstandigheden regelt het lichaam normaal gesproken dat eIF2 wordt veranderd waardoor de translatie initiatie inactief wordt.

Storingen in de translatie initiatie

Translatie initiatie is voor het lichaam dus een zeer belangrijk proces. Zonder eiwitproductie is er geen leven. Het is ook een probleem als de eiwitproductie niet meer nauwkeurig geregeld kan worden.

Er zijn twee ziekten waarbij het translatie initiatie proces verstoord is: VWM en het Wolcott-Rallison syndroom. Bij het Wolcott-Rallison syndroom is het enzym stuk, dat moet regelen dat eIF2 wordt veranderd bij lichamelijke stress. Dat betekent dat de eiwitproductie niet gestopt kan worden. Bij VWM zit er een fout in het enzym eIF2B, waardoor dit enzym niet goed werkt. Het gevolg is dat de translatie initiatie verminderd is en waarschijnlijk ook niet meer goed geregeld wordt.

VWM komt veel vaker voor dan het Wolcott-Rallison syndroom en wordt in deze tekst nader beschreven.

Het defecte enzym bij VWM

De oorzaak ligt in een fout in het enzym eIF2B, waardoor er onvoldoende eIF2B activiteit is. Er kunnen verschillende foutjes optreden, omdat het enzym uit vijf onderdelen bestaat. Elk onderdeel wordt gecodeerd door een eigen gen. Dus er zijn vijf genen zijn voor VWM. Welk gen ook foutjes bevat, het resultaat is dezelfde ziekte: VWM.

Als het eIF2B enzym helemaal niet werkt, kan er geen leven bestaan. Dat betekent dat bij patiënten met VWM de activiteit van eIF2B wel verminderd is, maar bij lange na geen nul is. Dat is ook te zien aan de foutjes in de VWM genen: het zijn kleine foutjes.

Die kleine foutjes veroorzaken al een ernstige ziekte. Als de foutjes wat erger worden, wordt de ziekte ook erger. Grotere fouten leiden zeer waarschijnlijk tot overlijden vóór de geboorte met een spontane miskraam. Grote fouten, die ertoe leiden dat eIF2B helemaal geen activiteit meer heeft, komen niet voor, omdat een bevruchte eicel met twee grote fouten ('nul-mutaties') niet overleeft.

Zeldzaamheid

VWM is een relatief zeldzame ziekte. Naar ervaring is het vóórkomen ongeveer 1-2 op 100.000 levendgeboren kinderen in België. Dat betekent dat er jaarlijks ongeveer 2-4 kinderen worden geboren met deze aandoening. Waarschijnlijk is deze schatting te laag omdat kinderen met een ernstige vorm van VWM kort na hun geboorte kunnen overlijden, zonder dat de diagnose bekend is. De artsen kunnen bijvoorbeeld ten onrechte denken dat het overlijden het gevolg is van zuurstofgebrek. Daarnaast zullen sommige oudere kinderen overlijden onder de onterechte diagnose 'hersenenontsteking'. Daarom wordt geschat dat het werkelijke vóórkomen van VWM tenminste 1 op de 40.000 levendgeboren kinderen is.

Symptomen

VWM kan door verschillende foutjes in de genen voor eIF2B worden veroorzaakt, waardoor de ernst van de ziekte ook verschillend kan zijn.

Bij de ernstigste vormen van VWM hebben kinderen al verschijnselen bij of kort na de geboorte. Dan is het meestal niet alleen een hersenziekte, maar zijn er ook problemen van de ogen (staar), lever en nieren. Deze kinderen hebben ernstige epilepsie en weinig of geen ontwikkeling. Meestal hebben zij problemen met slikken en ademen. Zij overlijden vaak kort na hun geboorte.

Er bestaan ook veel mildere vormen van VWM. Daarbij treden de eerste verschijnselen pas op vroege of latere volwassen leeftijd op. Vaak zijn de verschijnselen dan verlies van intellectuele vaardigheden en psychiatrische verschijnselen, maar al snel komen er ook motorische verschijnselen bij. Bij vrouwen blijft de menstruatie vaak al op jonge leeftijd weg; bij sommige vrouwen komt de menstruatie nooit op gang. De patiënten met een laat begin van de ziekte overleven meestal vele jaren.

Verreweg de meeste patiënten met VWM ontwikkelen de eerste verschijnselen op jonge kinderleeftijd, tussen de 3 en 6 jaar. De meeste kinderen zijn aanvankelijk normaal, niet te onderscheiden van leeftijdsgenootjes. Sommigen zijn een beetje langzamer in hun ontwikkeling, maar niet verontrustend.

Meestal ontstaan de eerste duidelijke verschijnselen na een koortsende ziekte of nadat een kind op zijn hoofd valt. Dat hoeft helemaal geen harde val te zijn. In dat

geval zijn er meteen na de val symptomen van VWM. Een kind valt bijvoorbeeld van de trap en wordt niet meer goed wakker. Of een kind valt van z'n fietsje en kan ineens niet meer goed lopen. Meestal wordt het kind dan naar de Spoedeisende Hulp gebracht en daar wordt gedacht aan een bloeding in het hoofd. Er wordt een hersenscan gemaakt en tot ieders verbijstering wordt er geen bloeding gevonden, maar uitgebreide afwijkingen van de witte stof van de hersenen.

Bij een koortsende ziekte gaat het wat langzamer. Een kind krijgt bijvoorbeeld een verkoudheid met een beetje koorts. In de loop van enkele dagen verliest het kind dan motorische vaardigheden. Hij of zij wil niet meer lopen, ligt op de bank en doet niets meer. Het kind wordt geïrriteerd en vervolgens slap en suf. Meestal volgt dan opname, vaak op de intensive care afdeling. Nogal wat kinderen raken in coma, terwijl de oorzaak van het coma onduidelijk is. De infectie is dan al lang over. Heel langzaam herstellen de kinderen, maar ze komen nooit meer op het oude niveau.

Over de jaren gaan de motorische vaardigheden meestal langzaam achteruit en raken de kinderen in een rolstoel. De periodes van snelle achteruitgang kunnen blijven terug komen. Sommige kinderen overlijden al met een paar maanden na de eerste verschijnselen. Andere patiënten leven tientallen jaren.

Diagnose

De diagnose VWM wordt in de eerste plaats met een MRI van de hersenen gesteld. De MRI toont dat de witte stof van de hersenen uitgebreid is aangedaan. Daarnaast toont de MRI dat de witte stof in toenemende mate verdwijnt.

De diagnose wordt definitief bevestigd met DNA onderzoek. Omdat er vijf genen voor VWM zijn, is het genetische onderzoek tijdrovend.

Behandeling

VWM hangt samen met een fundamentele fout in de eiwitproductie en is daarmee niet zomaar te behandelen. Er bestaat op dit moment geen behandeling die de oorzaak van VWM kan genezen.

Wanneer patiënten of hun ouders eenmaal weten dat het om VWM gaat, is het belangrijk om verslechtering van de patiënt zoveel mogelijk te voorkomen. De kleine trauma's van het dagelijks leven zijn moeilijk te vermijden, maar sommige vormen van sport zijn onverstandig voor VWM patiënten.

Daarnaast is het belangrijk koorts en kleine infecties zoveel mogelijk te proberen te vermijden. Dat betekent snel zijn met antibiotica als het kind een infectie heeft en met paracetamol als het kind koorts heeft. De kinderen moeten alle vaccinaties krijgen, inclusief de grieprik. Bij voorkeur slikken ze rondom die vaccinatie enkele dagen paracetamol om koorts te voorkomen. Sommige kinderen hebben gedurende de wintermaanden veel luchtweginfecties. Zij kunnen dan het beste uit voorzorg al antibiotica gebruiken. Daarnaast is het belangrijk dat een kind aminozuren krijgt. Tekort aan aminozuren is waarschijnlijk ook een provocerende factor. Vooral als een kind bij verslechtering steeds braakt, kan een kind te lang geen aminozuren krijgen. Ook bij de opname die erop volgt, wordt meestal enige tijd een glucose of glucose-zout infuus gegeven, maar belangrijk is dat het kind wel aminozuren krijgt door, bijvoorbeeld, sondevoeding.

Deze behandeling is helaas bij lange na niet afdoende. Er wordt gewerkt aan alternatieve, effectievere behandelingsvormen.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).