

## **199. LTBL (Leukoencephalopathy with Thalamus and Brainstem involvement and high Lactate)**

### **Synoniemen:**

Meest gebruikte naam

LTBL (Leukoencephalopathy with Thalamus and Brainstem involvement and high Lactate)

### **Inleiding**

LTBL 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**

LTBL staat voor Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate. Dit betekent in het Nederlands: Een aandoening van de witte stof in de hersenen met betrokkenheid van de thalamus en hersenstam en hoog melkzuurgehalte in de afwijkende witte stof. De ziekte werd voor het eerst beschreven in 2012.

LTBL is een aandoening die de hersenen aantast en hoort tot de groep van genetische aandoeningen die leukodystrofie genoemd worden.

Wittestofziekten zijn alle ziekten die uitsluitend of voornamelijk de witte stof van de hersenen en het ruggenmerg raken. Deze kunnen zowel erfelijk als verworven zijn. De witte stof vormt de bedrading van de hersenen, de vezels die de verschillende delen van de hersenen met elkaar, met het ruggenmerg en met de rest van het lichaam verbinden. De witte kleur wordt veroorzaakt door myeline, een vetachtig stofje dat om de vezels zit. Afwijkingen aan de witte stof leiden vooral tot motorische problemen, zoals moeite met lopen of niet meer kunnen spreken. Wittestofziekten hebben heel veel verschillende oorzaken, o.a. lysosomale enzym deficiënties, mitochondriële ziekten en peroxisomale defecten.

Leukodystrofie is een verzamelnaam van een groep zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten, die de witte stof van de hersenen treffen. Iedere leukodystrofie wordt veroorzaakt door een specifieke genafwijking, die leidt tot een abnormale ontwikkeling of afbraak van de witte stof in de hersenen. Dat leidt tot verschillende neurologische problemen.

### *Het defecte enzym bij LTBL*

Bij LTBL worden de mutaties veroorzaakt in het EARS2-gen. Dit gen geeft 'instructies' voor het maken van het enzym mitochondriaal glutamyl-tRNA-synthetase. Dit enzym speelt een belangrijke rol bij het toevoegen van aminozuur glutamaat op de juiste plaats in de mitochondriale eiwitten. Mutaties in het EARS2-gen verlagen waarschijnlijk de hoeveelheid van mitochondriaal glutamyl-tRNA-synthetase-eiwit, wat de toevoeging van glutamaat aan

mitochondriale eiwitten belemmert. Hoe de verlaging van het enzym de hersenregio's precies beïnvloedt, waardoor LTBL wordt veroorzaakt, is nog onduidelijk.

### *Zeldzaamheid*

LTBL is een zeer zeldzame aandoening. Hoe groot de kans is dat iemand deze ziekte krijgt, is nog onbekend. Op dit moment zijn er in de medische literatuur wereldwijd minstens 19 gevallen beschreven.

### **Symptomen**

De ernst van de aandoening varieert van ernstig tot mild.

#### *Ernstige vorm*

Bij patiënten met een ernstige vorm beginnen de klachten kort na de geboorte. Deze kinderen hebben meestal een vertraagde ontwikkeling op verstandelijk en motorisch gebied, denk aan lage spierspanning, spierzwakte, onwillekeurige spiertrekkingen, spasticiteit en epileptische aanvallen. Sommige van deze kinderen hebben extreem hoge niveaus van lactaatacidose, dus een overmaat aan melkzuur, in het lichaam. Dit kan ernstige ademhalingsproblemen en onregelmatige hartslag veroorzaken. Ook kan leverfalen optreden. Deze ernstige vorm is extreem zeldzaam.

Bij kinderen met de ernstige vorm van LTBL verbeteren de symptomen niet en kunnen levensbedreigend zijn.

Er zijn ook kinderen beschreven bij wie de ziekte al voor de geboorte optrad. Ook deze kinderen zijn zeer ernstig gehandicapt.

#### *Milde vorm*

Patiënten met een milde vorm krijgen, in de meeste gevallen, in de tweede helft van het eerste levensjaar de eerste symptomen van de ziekte. De meest voorkomende kenmerken zijn het verlies van verstandelijke vermogens en motoriek, spierstijfheid en extreme prikkelbaarheid. Ook bij de milde vorm kunnen epileptische aanvallen voorkomen. Een opvallend verschil met de ernstige vorm van LTBL: bij de milde vorm treedt na een of meerdere jaren verbetering in. Patiënten krijgen weer wat van hun psycho motorische vermogens terug en krijgen minder epileptische aanvallen of de aanvallen verdwijnen zelfs. Bij sommige patiënten blijven er serieuze neurologische restverschijnselen, maar sommige kinderen herstellen bijna helemaal. Er is nog niet beschreven dat een kind in tweede instantie nog een keer achteruit kan gaan. De ziekte is nog maar kort bekend en niemand weet of dat nooit kan gebeuren.

### **Diagnose**

Een belangrijk kenmerk bij LTBL zijn duidelijke veranderingen in de hersenen. Deze veranderingen kunnen met een MRI worden waargenomen. De afwijkingen worden meestal in de witte stof van de grote en kleine hersenen gevonden en in de thalamus.

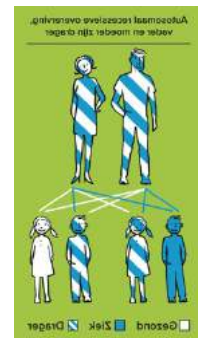
Ook hebben de meeste getroffen personen een hoog gehalte melkzuur in de hersenen en vaak ook elders in het lichaam.

## **Behandeling**

LTBL is, net als alle stofwisselingsziekten, niet te genezen. De behandeling gebeurt op geleide van de problemen die zich voordoen. Als er aanvallen van epilepsie zijn, wordt medicatie tegen de epileptische aanvallen gegeven. Vaak kan die na een paar jaar weer worden afgebouwd. Ook kan er revalidatiebegeleiding gegeven worden, met zo nodig fysiotherapie, logopedie, ergotherapie en aanpassingen, zoals een rolstoel. Vaak is speciaal onderwijs nodig. Maar sommige kinderen doen het zo goed, dat zij deze behandelingen niet nodig hebben.

## **Erfelijkheid**

Stofwisselingsziekten zijn 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. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van. Zij zijn dan 'gezonde dragers' van een afwijkend gen en hebben daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Een kind met de ziekte heeft twee afwijkende genen en mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt.



### *Autosomaal 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 'autosomaal recessief' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast is een afwijkend gen op een van de twee chromosomen ondergeschikt aan het normale gen op het andere chromosoom (recessief), die in dat geval compenseert. Dit gebeurt bij een 'gezonde dragers', die de ziekte dus niet zal krijgen. Er zijn dus twee afwijkende genen nodig om de ziekte te krijgen. Een kind met een stofwisselingsziekte heeft van allebei zijn ouders een afwijkend gen geërfd.

De ouders zijn niet ziek, maar zijn wel drager van het afwijkende gen. Daardoor hebben ze 25% kans (1 op 4) bij elke zwangerschap op een kind met de ziekte. Ook hebben ze 75% (3 op 4) kans op een kind dat niet ziek is. Daarvan zal 2/3, net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft op zijn DNA.