

200. MNGIE (myo-neuro-gastro-intestinale encephalopathy)

Synoniemen:

Thymidine Phosphorylase Deficiency

MNGIE Syndrome

MNGIE disease

Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Syndrome

Meest gebruikte naam

MNGIE (mitochondriële neuro-gastro-intestinale encephalopathy)

Inleiding

Mitochondriële neuro-gastro-intestinale encefalomyopathie (MNGIE) 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. Soms heeft dat tot gevolg dat een bepaalde stof niet meer kan worden omgezet en zich ophoopt in de cel. Maar bij andere stofwisselingsziekten kan een stof juist niet meer worden geproduceerd, of ontstaat er een energietekort. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Cellen zijn de bouwstenen van het lichaam. Het menselijk lichaam bestaat uit verschillende typen cellen, passend bij het orgaan of weefsel waarbij de cel hoort. De cellen van de huid hebben andere taken (zoals de bescherming van het lichaam tegen schadelijke invloeden van buitenaf) dan de cellen van de lever (bijvoorbeeld de verwerking van de stoffen, die in de darm zijn opgenomen en het maken van hormonen en bloedstollingsfactoren).

Elke cel heeft een aantal onderdelen die een rol spelen bij de energievoorziening, bij de productie van eiwitten en bouwstoffen voor het lichaam of bij speciale functies van de specifieke cel. Een voorbeeld van zo'n onderdeel is het mitochondrion. Dit is eigenlijk de energiefabriek van de cel.

Mitochondriën

Je lichaam heeft energie nodig voor alles wat je doet: voor bewegen, denken en het laten kloppen van je hart. Die energie haalt je lichaam uit eten, of uit opgeslagen voorraden in spieren en vet. De koolhydraten, vetten en eiwitten die we eten en opslaan, kunnen niet direct gebruikt worden. Ze moeten eerst omgezet worden in een energievorm waar de lichaamscellen mee uit de voeten kunnen. Die stof heet ATP en wordt gemaakt in de energiecentrales van je cellen: de mitochondriën.

De energiecentrales worden allereerst gevoed met suikers (koolhydraten) uit het bloed. Als die opraken, worden de suikervoorraden in de lever en de spieren aangesproken. Pas daarna schakelen de mitochondriën over op de verbranding van vetten. Vetten zijn in feite de energievoorraad voor noodgevallen. Al die verschillende vormen van energieproductie worden geregeld door specifieke enzymen. Het eindproduct van de energieproductie is ATP, een handig energiepakketje dat naar plaatsen in de cel kan gaan, waar de energie nodig is.

Het defecte of ontbrekende enzym

MNGIE wordt veroorzaakt door verminderde activiteit van het enzym thymidine fosforylase (TP). Dit enzymdefect leidt tot grote hoeveelheden thymidine en deoxyuridine. Het enzym kan deze stoffen namelijk niet meer afbreken. De ophoping van deze stoffen heeft effect op de stabiliteit van het mitochondriële DNA. Dit leidt tot een stoornis in de werking van de mitochondriën. Hierdoor ontstaan er problemen in de verspreiding van voedingsstoffen en de afvoer van afvalstoffen.

Symptomen

MNGIE kan op elke leeftijd aan het licht komen, van pasgeborenen tot in de volwassenheid. Bij 60% van de patiënten beginnen de symptomen voor hun 20^{ste} levensjaar. De afkorting van MNGIE geeft aan dat bij meerdere delen van het lichaam problemen kunnen ontstaan. We leggen per onderdeel uit welke symptomen op kunnen treden. De **M** staat voor mitochondrieel.

N staat voor neuro wat te maken heeft met problemen in de hersenen. Symptomen zijn laaghangende of een gezakt bovenooglid en verlamming of zwakte van de oogspieren die de oogbewegingen controleren. Een ander belangrijk kenmerk van MNGIE is het verdwijnen van de witte stof in de hersenen. Hierdoor vindt de geleiding van zenuwprikkels minder goed plaats. Dit betekent dat de hersenen de boodschappen niet goed door kunnen geven aan het lichaam, wat tot motorische problemen kan leiden.

GI staat voor gastro-intestinaal wat maagdarmsstelsel betekent. De problemen hierbij zijn braken (na het eten), slikproblemen, terugvloeien van maagzuur in de slokdarm, onregelmatig buikpijn, een opgezette buik en snel een 'vol' gevoel hebben. Daarnaast komt diarree ook voor wat meestal leidt tot extreme magerheid. Ook kan er sprake zijn van uitstulpingen in bijvoorbeeld de maag of darm. Problemen met het maagdarmsstelsel vormen een belangrijk onderdeel binnen MNGIE en leiden vaak tot ernstige voedingsproblemen. **E** staat voor encefalomyopathie wat zenuwstelsel en spieren betekent. Schade aan de zenuwen uit zich in tintelingen in de vingers en zwakheid van de ledematen. Problemen met het zenuwstelsel vormen samen met het maagdarmsstelsel het karakter van de ziekte.

Andere symptomen kunnen zijn: doofheid, bloedarmoede, leverschade, blaasproblemen, klein postuur, hartproblemen en ophopen van zuren, wat leidt tot zuurvergiftiging.

Diagnose

Het enzymdefect bij MNGIE zorgt ervoor dat thymidine en deoxyuridine zich opstapelen. De diagnose wordt daarom ook gesteld door een hoge plasmaspiegel van thymidine en/of deoxyuridine aan te tonen. Vervolgens kan het enzym TP gemeten worden. Tot slot kan men met DNA-onderzoek kijken naar veranderingen in het gen (TYMP) dat MNGIE veroorzaakt. Daarnaast kan er in spierweefsel een opeenhoping van mitochondriën te zien zijn aan de rand van een spierbiopt. Zoals al eerder genoemd, vormt de achteruitgang van de witte hersenstof een belangrijk kenmerk van MNGIE. Deze karakteristieke veranderingen in de hersenen kan men met een MRI in beeld brengen.

Behandeling

Voor de zorg rondom MNGIE vormt begeleiding een belangrijk onderdeel. Vanwege de maagdarmproblemen is er vaak sondevoeding of parenterale voeding (via de bloedbaan)

nodig. Daarnaast kan medicatie gegeven worden tegen de misselijkheid/overgeven en kunnen symptomen van de niet goed functionerende zenuwen verzacht worden. Regelmatige controle van hart, oog en interne controle is aan te bevelen. De diagnose van MNGIE is vaak moeilijk, met een vroege dood door extreme magerheid en complicaties van chronische bewegingsstoornissen van de darmen. Hematopoïetische stamceltransplantatie kan de enzymactiviteit herstellen en heeft een positief effect op de gezondheid. Echter, een stamceltransplantatie kan fataal zijn bij MNGIE patiënten met een slechte algemene gezondheid ten gevolge van de zware voorbehandeling en de complicaties van de transplantatie.

Erfelijkheid

Mitochondriële ziekten zijn erfelijk. Dat betekent dat kinderen die de ziekte krijgen ermee geboren worden en er niet van kunnen genezen. Het betekent niet altijd dat de ouders van te voren hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van.

Mitochondriële ziekten kunnen op diverse manieren overerven, zoals autosomaal recessief, autosomaal dominant, X-gebonden en overerving van moeder op kind. Deze variatie in overerving komt doordat de vele genen, die coderen voor enzymen van de ademhalingsketen, zijn gelokaliseerd op het DNA van verschillende chromosomen of op het mitochondriale DNA.

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. Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Dit gebeurt bij een "gezonde dragers", die de ziekte dus niet zal krijgen. Een kind met de ziekte heeft twee afwijkende *genen* en mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt. 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.