

## **201. PCH2 (Pontocerebellaire Hypoplasie)**

### **Synoniemen:**

Pontocerebellaire Hypoplasie type 2  
Pontocerebellar hypoplasia, type 2  
PCH2

Meest gebruikte naam:

PCH2 (Pontocerebellaire Hypoplasie)

### **Inleiding**

Pontocerebellaire hypoplasie type 2 (PCH2) 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. 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**

In 1978 zag de Nederlandse kinderneuroloog professor Barth voor het eerst een kindje met PCH2. Hoewel het patiëntje leed aan een voor hem nog onbekende ziekte, bleek al snel dat dezelfde ziekteverschijnselen voorkwamen in verschillende Nederlandse families, die deels met elkaar verwant waren. Op dat moment boden de standaard medische technieken nog niet voldoende mogelijkheden om de oorzaak van de ziekte op te sporen. Na het overlijden van het eerste patiëntje, onderzocht Barth de hersenen. Hij ontdekte dat de kleine hersenen (cerebellum) en de brug van de hersenstam (pons) veel te klein waren (hypoplasie). Daarom werd de ziekte omschreven met de term 'pontocerebellaire hypoplasie'.

#### *Meerdere vormen van pontocerebellaire hypoplasie*

Inmiddels zijn er meerdere vormen van pontocerebellaire hypoplasie beschreven. Het onderscheid wordt gemaakt aan de hand van het klinische beeld (de verschijnselen) en de pathologische ontwikkeling van de hersenen.

PCH1 – veranderingen van de hersenen en het ruggenmerg leiden tot spierzwakte en een vroegtijdig overlijden, meestal voor het eerste levensjaar.

PCH2 – kleinere hersenen dan normaal, die krimpen gedurende het leven, waardoor de hoofdomtrek steeds meer achterblijft. Patiënten ontwikkelen zich nauwelijks, zowel motorisch als mentaal. Kenmerkende spasticiteit, onbedwingbare bewegingen in armen en benen, slikstoornissen en epileptische aanvallen.

PCH3 – vergelijkbaar met PCH2 zonder de kenmerkende spasticiteit, maar met afwijkingen aan de oogzenuw.

PCH4 – als PCH2, maar ernstiger zodat al direct na de geboorte beademing nodig is. Bij de geboorte is er vaak te veel vruchtwater (polyhydramnion) door een slikstoornis die al voor de geboorte bestaat, zijn er stijve vervormde gewrichten (arthrogryposis) en een ademstoornis waardoor vaak al direct een blijvende behoefte ontstaat aan beademing. Door

al deze factoren is de overlevingskans zeer gering.

PCH5 – als PCH4, maar begint voor de geboorte. Leidt tot vroegtijdige dood. PCH4 en PCH5 zijn onafhankelijk van elkaar beschreven door verschillende onderzoekers, maar zijn volgens de laatste inzichten identiek.

PCH6 – de mitochondriële ademhalingsketen (energievoorziening van de cel) is aangedaan in de spieren en in de hersenen. PCH6 kan dus ook tot de mitochondriale ziekten worden gerekend. Ook deze vorm is ernstig en leidt tot vroegtijdig overlijden.

PCH7 – zeer zeldzame vorm van PCH, waarbij de mannelijke geslachtsontwikkeling gestoord is.

PCH8 zeer zeldzame vorm van PCH, mogelijk is deze aandoening niet of slechts langzaam progressief.

PCH9: zeldzaam, kan herkend worden aan een speciale vorm van de hersenstam op de MRI-scan.

PCH10 –zeldzaam, bij deze patiënten is ook het ruggenmerg aangedaan.

Hier wordt alleen type 2 pontocerebellaire hypoplasie beschreven. De afkorting is PCH2.

Omdat PCH2 opvallend vaak voorkomt bij een aantal families in Volendam, werd deze ziekte ook wel Volendamse ziekte genoemd, maar deze aanduiding kan beter vermeden worden omdat wij nu weten dat PCH2 over de gehele wereld voorkomt.

#### *Het defecte enzym bij PCH2*

In 2008 zijn mutaties in drie verschillende genen ontdekt die alle drie PCH2 veroorzaken. Aan de hand van deze genen wordt PCH2 ook wel opgedeeld in PCH2a (TSEN54), PCH2b (TSEN2) en PCH2c (TSEN34). De TSEN-genen coderen voor verschillende delen van een groot enzymcomplex: het tRNA splicing endonuclease. Dit enzym is nodig voor het actief maken van transfer RNA, afgekort: tRNA. tRNA's zijn belangrijk voor het maken van eiwitten. Tijdens de ontwikkeling zijn de hersenen waarschijnlijk gevoeliger voor een gebrek aan tRNA, het product van het hier ontbrekende enzym, dan andere organen.

#### *Zeldzaamheid*

PCH2 is een relatief veel voorkomende stofwisselingsziekte. In België zijn enkele tientallen families bekend waarin de ziekte voorkomt en daarbuiten ook. De kans bestaat echter dat veel patiënten nog onopgemerkt blijven, doordat er weinig over de aandoening bekend is.

#### **Symptomen**

Veel kinderen met PCH2 krijgen kort na hun geboorte problemen als gevolg van hun ziekte. De eerste verschijnselen die opvallen zijn slikproblemen en onrustig gedrag. Ook zijn zij vaak slap, vooral in de rug en de nek. De kinderen vertonen een zeer geringe ontwikkeling, zowel mentaal als motorisch. Zo ontwikkelen ze weinig tot geen controle over hun bewegingen en leren de meeste patiënten nooit zelfstandig zitten. Patiëntjes maken bijna altijd onwillekeurige schokkerige bewegingen (chorea) en vertonen meestal spasticiteit in de armen en benen. Daarnaast komen epileptische aanvallen voor. Kinderen met PCH2 maken nauwelijks contact met hun omgeving. Zij hebben een klein hoofd en op MRI-beelden is een onderontwikkeling van delen van de hersenen te zien.

Sommige kinderen komen als baby te overlijden, bijvoorbeeld als ze bij infectie een te hoge lichaamstemperatuur krijgen. Ook de kinderen die wat ouder worden, hebben een beperkte levensverwachting, mede door de complicaties die hun meervoudige beperkingen opleveren. Vroeger overleden de meeste kinderen met PCH2 door longontsteking, die het

gevolg was van verslikken. Tegenwoordig hebben bijna alle kinderen met PCH2 een PEG-sonde (een slangetje in de buikwand, waardoor de voeding rechtstreeks in de maag komt) waardoor zij gevoed worden. Dit heeft de levensverwachting aanzienlijk verbeterd.

### **Diagnose**

De ziekteverschijnselen kunnen aanleiding geven tot een vermoeden van de diagnose. De diagnose PCH in het algemeen kan met MRI-onderzoek van de hersenen worden bevestigd. DNA-onderzoek in bloed op de TSEN genen is noodzakelijk om de diagnostiek af te ronden. Een mutatie in TSEN54 is de meest voorkomende oorzaak van PCH2, maar ook van PCH4. Daarnaast wordt er ook in bloed en urine onderzoek gedaan bij de patiënt en de ouders om andere stofwisselingsziekten uit te sluiten, omdat het beeld van de MRI bij PCH2 ook op sommige stofwisselingsziekten kan lijken. Als er mutaties in één van de TSEN genen worden gevonden, wordt ook bij ouders DNA onderzoek verricht om na te gaan of zij drager zijn van de ziekte (zie ook 'Erfelijkheid').

Omdat de ziekteverschijnselen zich op jonge leeftijd uiten, is het niet waarschijnlijk dat broertjes en zusjes die ouder zijn dan de patiënt dezelfde ziekte hebben. Gezonde broertjes en zusjes van een kind met PCH2 hebben echter wel een kans van 67% om drager te zijn. Dit kan worden aangetoond met DNA-onderzoek naar de in de familie aangetoonde mutatie.

Met prenatale diagnostiek kan getest worden of een kind bij een volgende zwangerschap dezelfde ziekte heeft.

### **Behandeling**

PCH2 is niet te genezen. Helaas is er ook geen behandeling voorhanden waarmee de symptomen kunnen worden bestreden. Alle vormen van behandeling zijn erop gericht om de patiënten een zo aangenaam mogelijk leven te laten leiden. Vrijwel alle patiënten maken gebruik van een rolstoel. Fysiotherapie of ergotherapie kan de lichamelijke klachten verlichten. Als de patiënt slikproblemen heeft biedt sondevoeding en eventueel een PEG-sonde uitkomst. De epilepsie en spierproblemen kunnen met medicatie verlicht worden.

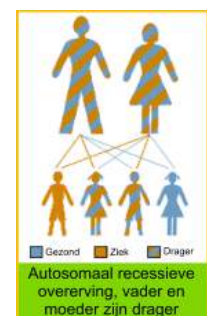
### **Erfelijkheid**

PCH2 is een erfelijke ziekte, en de erfelijkheid is "autosomaal recessief". 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).

#### *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  $\frac{2}{3}$ , net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft op zijn DNA.