

203. Purine nucleoside fosforylase deficiëntie

Synoniemen:

Purine nucleoside fosforylase deficiency / deficiëntie
PNP deficiency
Purine-nucleoside: orthophosphate ribosyltransferase
Ataxia with deficient cellular immunity, included

Meest gebruikte naam:

Purine nucleoside fosforylase deficiëntie

Inleiding

Purine nucleoside fosforylase deficiëntie 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. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Purines, evenals pyrimidines, behoren tot de bouwstenen van DNA en RNA, die blauwdrukken vormen van levende wezens. Daarnaast zijn purines onderdeel van ATP, dat een belangrijke energieleverancier is in ons lichaam. DNA, RNA en ATP worden voortdurend afgebroken en opgebouwd. Purine nucleoside fosforylase (PNP) is een enzym dat een rol speelt in de afbraak van de purinebouwstenen. De afwezigheid (deficiëntie) van PNP leidt tot stapeling van purine producten, die met name de vermeerdering van zogenaamde T-lymfocyten remmen. Omdat de vorming van antistoffen in zgn. B-lymfocyten mede afhankelijk is van een groep van die T-cellen, zal een deficiëntie van PNP leiden tot een ernstige stoornis in de afweer (immuundeficiëntie). De vorming van antistoffen is echter niet geheel onderdrukt. PNP deficiënte patiënten zijn extreem gevoelig voor virusinfecties, zoals mazelen. Daarnaast maken neurologische afwijkingen deel uit van deze ziekte. Het mechanisme van het ontstaan van neurologische afwijkingen in PNP deficiëntie is niet bekend.

Het defecte of ontbrekende enzym

Het verband tussen afwezigheid van PNP en de afweerstoornis is tot dusver niet volledig opgehelderd. Evenmin is een relatie met de neurologische problemen bekend.

Zeldzaamheid

Wereldwijd zijn er ongeveer 30 patiënten bekend met purine nucleoside fosforylase deficiëntie.

Symptomen

De ziekte openbaart zich meestal tussen het eerste en zesde levensjaar, zelden later. Het begint met steeds terugkerende infecties en groeiachterstand. In de loop van het eerste levensjaar ontwikkelt zich een ernstig tekort aan witte bloedcellen (lymfocyten) in het bloed. Patiënten zijn snel gevoelig voor virale infecties (waterpokken, de bof, herpesvirus) en vaccinaties. Ook ernstige, chronische schimmelinfecties (met Candida) op de huid, in het bijzonder rond de nagels en van de slijmvliezen komen veelvuldig voor.

Een derde van de patiënten heeft bloedarmoede, twee derde van de patiënten heeft progressieve neurologische achteruitgang met spasticiteit, bewegingsstoornissen, geestelijke achteruitgang en gedragsproblemen. Een derde van de patiënten krijgt een auto-immuunziekte. Bij de auto-immuunziekte, die het meeste gepaard gaat met Purine nucleoside fosforylase deficiëntie, worden de rode bloedcellen afgebroken (hemolytische anemie). Dit leidt tot ernstige bloedarmoede.

Kinderen overlijden meestal aan een virale infectie of lymfeklierkanker. Patiënten worden meestal niet ouder dan 30 jaar.

Diagnose

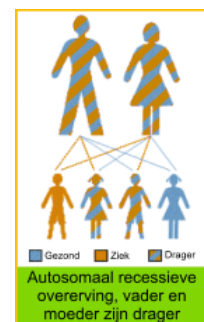
Door afwezigheid van urinezuur en hoge hoeveelheden purine producten in urine onderzoek worden sterke aanwijzingen gevonden voor Purine nucleoside fosforylase deficiëntie. In het bloed wordt een ernstig tekort aan T-cellen gevonden en de diagnose wordt bevestigd door enzymactiviteit te meten in de rode bloedcellen. Prenataal onderzoek is mogelijk.

Behandeling

Al in de jaren 70 werd enzymvervangings therapie toegepast door 1 á 2 wekelijkse transfusies van gezonde rode bloedcellen met slechts beperkt succes. Beenmerg transplantatie kan overwogen worden voor alle patiënten, hoewel er ernstige risico's aan vast zitten. De beenmerg transplantatie kan de neurologische schade niet ongedaan maken. Verder worden patiënten preventief behandeld voor infecties.

Erfelijkheid

PNP deficiëntie is een erfelijke stofwisselingsziekte. 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. Het gen van purine nucleoside fosforylase ligt op chromosoom 14.



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.