

208. Syndroom van Leigh

Synoniemen:

Syndroom van Leigh

Ziekte van Leigh

Infantile subacute necrotizing encephalomyopathy

Het syndroom van Leigh kan o.a. veroorzaakt worden door:
zowel mitochondriële mutaties als kern DNA mutaties
Er zijn ongeveer 60 verschillende mutaties bekend

Meest gebruikte naam:
Syndroom van Leigh

Inleiding

Het syndroom van Leigh kan het gevolg zijn van 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

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 celonderdeel 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.

Afwijkingen in de mitochondriën

Bij een afwijking van de mitochondriën ontstaat er over het algemeen een tekort aan energie. De oorzaak van dit energietekort kan op verschillende plaatsen in het mitochondrion zitten. De energiefabriek maakt namelijk niet in één keer ATP. Voedingsstoffen worden in heel veel verschillende stapjes afgebroken en omgezet in ATP. De verschillende processen zijn: het Pyruvaatdehydrogenase Complex (PDHC), de vetzuuroxidatie, de citroenzuurcyclus en als laatste de ademhalingsketen (die tezamen ook oxidatieve fosforylering wordt genoemd). In elk van die processen in de energiefabriek kan 'iets' mis zijn, waardoor het lichaam een energietekort heeft. Hieronder wordt beschreven hoe het mitochondrion normaal gesproken ATP maakt.

Pyruvaatdehydrogenase Complex

Al vóórdat ze in het mitochondrion terecht komen, worden voedingsstoffen (zoals suiker) afgebroken tot pyruvaat. Dat komt vervolgens het mitochondrion binnen en wordt verder afgebroken tot acetyl CoA. Die omzetting in het mitochondrion wordt door een groep enzymen gedaan. Deze groep enzymen heet het pyruvaat dehydrogenase complex (PDHC).

Vetzuuroxidatie

Een andere manier om acetyl CoA te vormen is via de verbranding van vetten. Dat noemen we de vetzuuroxidatie. Bij het omzetten van vetten wordt er geen gebruik gemaakt van de enzymen van het pyruvaat Dehydrogenase Complex. De afbraak van vetten gebeurt wel in het mitochondrion, maar met andere enzymen. (Zie voor meer informatie bij 'vetzuuroxidatieziekten'.)

Citroenzuurcyclus

Acetyl CoA wordt verder afgebroken in de citroenzuurcyclus. Dit is een door verschillende enzymen gereguleerde serie reacties, waardoor CO₂, water en energiebouwstoffen vrijkomen. Dit is de laatste stap in de afbraak van de vetten en de koolhydraten. Uiteindelijk ontstaan er na de citroenzuurcyclus een aantal kostbare energiebouwstoffen: NADH en FADH. Ook deze stoffen zijn in de cel nog niet direct te gebruiken als energiebron voor de cel.

De oxidatieve fosforylering

NADH en FADH, worden via de ademhalingsketen omgezet in ATP. Dat is een handig energiepakketje dat naar plaatsen in de cel kan gaan, waar energie nodig is. De oxidatieve fosforylering (OXPHOS) bestaat uit vijf groepen van enzymen, complexen genoemd. Aan het eind van deze ademhalingsketen is het product ATP.

Het defecte of ontbrekende enzym

Op verschillende momenten in de aanmaak van ATP kan er sprake zijn van een enzymdefect. Bij het syndroom van Leigh varieert dit vanaf het begin van de cyclus, in het pyruvaat dehydrogenase complex, tot aan het einde, in de oxidatieve fosforylering. Uit onderzoek blijkt dat in dit laatste stadium vaak een defect gevonden wordt in complex I of IV.

Enzymdefecten in de mitochondriën leiden vaak tot een verhoging van de stof lactaat (melkzuur). Hierdoor neemt de zuurgraad in het bloed toe. Dit verschijnsel wordt ook wel lactaat acidose genoemd.

Zeldzaamheid

Het syndroom van Leigh is een zeldzame ziekte, die ongeveer bij één op de 40.000 kinderen voorkomt.

Symptomen

Het Leigh syndroom werd voor het eerst vastgesteld door patholoog Archibald Denis Leigh. De eerste klachten bij het syndroom van Leigh beginnen meestal tussen de leeftijd van drie maanden tot een jaar. De klachten kunnen ook eerder of later beginnen. De ziekte verloopt vaak sneller wanneer de symptomen al op jonge leeftijd aanwezig zijn. Het syndroom van Leigh is een ziekte waarbij patiënten snel achteruitgaan (progressief). Vaak is er al snel een duidelijk verschil in ontwikkeling te zien vergeleken met leeftijdsgenoten. Kinderen groeien vaak slecht. Dit wordt mede veroorzaakt door slikproblemen tijdens het eten, braken en diarree.

De symptomen ontstaan doordat het lichaam te weinig energie krijgt. De organen die de meeste energie nodig hebben, zijn de hersenen, het hart en de spieren. Wanneer de hersenen te weinig energie krijgen, is de aansturing van de hersenen naar de spieren verstoord. Hierdoor wordt bewegen wordt voor patiënten steeds moeilijker (ataxie) wat leidt tot stijfheid van de spieren. Vaak is er ook sprake van epilepsie.

Hartproblemen kunnen ontstaan door dat de hartspier verdikt is. De ruimte waarin het hart kan pompen wordt door de verdikking steeds kleiner. Hierdoor heeft het hart steeds meer moeite om het bloed rond te pompen. Doordat de spieren in het lichaam te weinig energie krijgen, ontstaat er vaak spierslakte. Patiënten kunnen bijvoorbeeld moeilijk hun hoofd rechtop houden. Daarnaast krijgen patiënten problemen met het gehoor en met het gezichtsveld. Het gebrek aan energie in de spieren heeft ook invloed op de ademhaling. Ademhalingsproblemen kunnen bij de jonge patiëntjes een groot risico zijn.

Wanneer een patiënt koorts heeft, zal het lichaam nog meer energie nodig hebben. Hierdoor zal de concentratie lactaat in het bloed nog meer verhoogd zijn. Deze hoge concentratie kan schade geven aan de nieren. Daarnaast zijn patiënten erg vatbaar voor infecties wat tot verdere achteruitgang kan leiden. Het herstel van de infectie duurt langer dan bij andere kinderen van die leeftijd.

Diagnose

Bij het zoeken naar de diagnose, wordt er gelet op een verhoging van lactaat en alanine. Deze stof kan opgespoord worden in het bloed. Om te onderzoeken of de hersenen ook een gebrek aan energie hebben, kan er hersenvocht afgenomen worden via een ruggenprik. Er is sprake van een energietekort als men ook in het hersenvocht een verhoging van lactaat vindt. Daarnaast kan een MRI-scan van de hersenen aanwijzingen geven voor het syndroom van Leigh, er kunnen symmetrische afwijkingen gevonden worden in de basale kernen en/of hersenstam. Vervolgens kan men met een spierbiopt achterhalen welke omzetting niet goed verloopt waardoor er een energietekort ontstaat.

Met DNA-onderzoek kan men de afwijking in het genetisch materiaal opsporen. Helaas kan nog niet bij alle patiënten het afwijkende gen gevonden worden. Dit komt doordat nog niet alle genafwijkingen bekend zijn, die tot het syndroom van Leigh leiden.

Behandeling

Er is helaas geen behandeling om het syndroom van Leigh te genezen. De behandeling richt zich daarom op het onderdrukken van de symptomen. Ook is het regelmatig uitvoeren van neurologisch-, hart- en oogonderzoek belangrijk. Het goed afstellen van de dagelijkse inname van calorieën kan essentieel zijn. Daarnaast kan voorlichting en de juiste ondersteuning veel steun geven voor zowel de patiënt als voor de familie.

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 tevoren hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van.

Het Leigh syndroom wordt autosomaal recessief of mitochondriaal overgeërfd. De 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 mitochondriële 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.

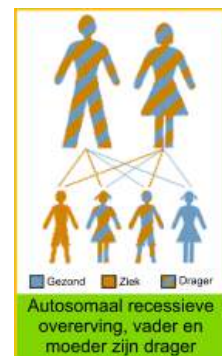
Deze stofwisselingsziekte erft 'autosomaal recessief' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen

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.

Mitochondriële overerving

Bij sommige mitochondriële ziekten zit het gen dat het enzymdefect veroorzaakt, op het mitochondriële DNA. Dat wordt van alléén moeder op kind overgeërfd, via de bevruchte eicel. De mitochondriën worden willekeurig verdeeld over de eicellen. Sommige eicellen



bevatten afwijkende mitochondriën en andere eicellen bevatten normale mitochondriën en weer andere hebben een aantal afwijkende en een aantal normale mitochondriën. Dit betekent dat het moeilijk is te voorspellen of een volgend kind van dezelfde moeder de aandoening krijgt, hoe ernstig het ziektebeeld zal verlopen, en in welke organen de ziekte zich zal openbaren.