

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk

Mitgliedsorganisation: ELA - Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophien
Autor: Prof. Alfried Kohlschütter, Hamburg
Bearbeitungsstand: Dezember 2015

Metachromatische Leukodystrophie (MLD)

Besteht bei Ihnen oder einem Familienangehörigen der Verdacht auf Metachromatische Leukodystrophie (MLD)? Dieses Informationsblatt soll Betroffenen und Angehörigen helfen, sich einen ersten Überblick über dieses seltene Krankheitsbild zu verschaffen.

Die Krankheit

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine erbliche Krankheit des Nervensystems, bei der aufgrund eines Stoffwechselfehlers die schützende Myelinschicht der Nerven zerstört wird. Diese weißliche Myelinschicht (Leuko = weiß) um die die Nerven herum wird auch Markscheide genannt und dient der elektrischen Isolierung. Wird sie zerstört (dystroph = „ernährungsgestört“), können Nervenimpulse nicht mehr fortgeleitet werden. Die Bezeichnung metachromatisch beruht darauf, dass das Gewebe erkrankter Menschen bei mikroskopischer Untersuchung ungewöhnliche Farbreaktionen zeigt (Metachromasie). Dies beruht auf einer Ansammlung im Gewebe von sauren Fettstoffen (Sulfatide). Etwa eines von 40.000 neugeborenen Kindern erkrankt an einer Form von MLD.

Was führt zu den Krankheitserscheinungen?

Diese beruhen auf einer Anhäufung der Sulfatide im Nervengewebe, die nicht normal abgebaut werden und zum Zerfall der Markscheiden (des Myelins) führen. Normalerweise werden die Sulfatide durch das Enzym Arylsulfatase A abgebaut. Die Herstellung dieses Enzyms kann durch Fehler im Erbmaterial (Mutationen im dafür verantwortlichen Gen) gestört sein. Bei Sonderformen der MLD (Sulfatid-Aktivator-Mangel, multipler Sulfatasenmangel) beruht der gestörte Abbau der Sulfatide auf anderen biochemischen Mechanismen und entsprechend anderen Veränderungen von Genen.

Was bedeutet Erbllichkeit bei MLD?

Der Fehler im Gen ist erblich (autosomal rezessive Vererbungsweise). Beide Eltern eines Patienten tragen den Erbfehler in „verdeckter“ Weise. Sie werden selbst nicht krank, da unsere Erbanlagen doppelt vorhanden sind und neben dem fehlerhaften Gen auch ein gesundes Gen vorliegt, das für einen normalen Stoffwechsel der Markscheiden sorgt.

Wie verläuft die Erkrankung?

Je nach dem Lebensalter bei Beginn der Erkrankung unterscheidet man spätinfantile, juvenile und adulte MLD-Formen. Außerdem gibt es Sonderformen.

Die **spätinfantile MLD** beginnt mit 15-24 Monaten. Die Kinder machen beim Laufenlernen nicht die erwarteten Fortschritte, stolpern häufig. Es gibt Störungen beim Spracherwerb. Die Kinder werden schlaff und verlieren die Gehfähigkeit, mit 2-3 Jahren auch das freie Sitzen. Es tritt Muskelspastik auf, manchmal werden die Kinder berührungsempfindlich. Allmählich entwickelt sich ein Endzustand mit Versteifung der Glieder und Verlust auch der geistigen Fähigkeiten, in dem das Kind meist 1-7 Jahre nach Krankheitsbeginn verstirbt.

Die **juvenile MLD** kann mit 4-6 Jahren beginnen, ihr Verlauf ist der spätinfantilen Form ähnlich, jedoch länger hingezogen. Die motorische Hilflosigkeit steht im Gegensatz zu den besser erhaltenen geistigen Fähigkeiten und des Gefühlslebens. In späteren Stadien gehen auch diese verloren, und Krämpfe treten auf. Das Erwachsenenalter wird kaum erreicht. Spätjuvenile Formen beginnen fast unmerklich zwischen 6 und 10 Jahren, teils mit leichten Bewegungsstörungen, teils mit mentalen Veränderungen, die lange unerkannt zu Schwierigkeiten in der Schule und zuhause führen. Der motorische und geistige Abbau kann sich langsam fortschreitend bis in ins vierte Lebensjahrzehnt hinziehen.

Die **adulte MLD** beginnt meist im jugendlichen Alter mit Schulschwierigkeiten und auffälligem Verhalten. Mit der Zeit treten Störungen der Sprache und der mentalen Leistungen sowie ein bizarres Verhalten auf, so dass oft eine jugendliche Psychose (Schizophrenie) angenommen wird. Innerhalb einiger Jahre nach Ausbruch kann sich eine spastische Lähmung entwickeln, doch überleben viele Patienten mehrere Jahrzehnte.

Der **multiple Sulfatasenmangel** ist eine Sonderform ähnlich der spätinfantilen MLD, doch treten mit der Zeit sichtbare Veränderungen am Gesicht und am Skelett auf, die an eine sog. Mukopolysaccharidose denken lassen ("Mukosulfatidose"). Der Mangel an Sulfatid-Aktivator ist eine weitere seltene Sonderform.

Wie wird eine MLD diagnostiziert?

Langsam fortschreitende Bewegungsstörungen bei vorher völlig gesunden Menschen lassen den Verdacht auf eine Leukodystrophie aufkommen. Die Kernspintomographie zeigt charakteristische Zerstörungen der weißen Gehirns substanz.

Die Leitfähigkeit der peripheren Nerven kann herabgesetzt sein. Bei Untersuchung des Nervenwassers (Liquor cerebrospinalis) ist bei der spätinfantilen und frühjuvenilen MLD der Eiweißgehalt erhöht, bei den anderen Formen nicht unbedingt. Der Nachweis fehlender Aktivität der Arylsulfatase A erfolgt in Blutzellen oder in Zellen, die aus einer Hautprobe gezüchtet werden. Da eine verminderte Aktivität des Enzyms auch bei gesunden Personen vorkommen kann und andererseits bei Sonderformen andere biochemische Defekte vorliegen, gehört zur sicheren biochemischen Diagnostik der Nachweis der Anhäufung von Sulfatiden, z.B. in einer über 24 Stunden gesammelten Harnmenge. Zur Bestätigung dient die Untersuchung von Genmutationen in einer Blutprobe.

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Da es noch keine wirksame Heilmethode gibt, kommt es darauf an, dem Patienten mit seiner fortschreitenden Krankheit zu einem erfüllten Leben ohne Schmerzen zu verhelfen.

Daneben werden in besonderen Fällen experimentelle Therapien durchgeführt: Bei der Enzyersatztherapie wird das fehlende Enzym dem Nervensystem dadurch zugeführt, dass es wiederholt in das Nervenwasser eingespritzt wird. Bei einer Stammzelltransplantation werden gesunde Zellen eines Spenders (aus Knochenmark oder Nabelschnurblut) ins Blut eingebracht, die ins Gehirn gelangen und dort wirksam werden. Bei einer Form der

Gentherapie werden vom Patienten selbst gewonnene Stammzellen verwendet, die mittels sog. Virus-Vektoren genetisch korrigiert worden sind. Die besten Chancen werden bei diesen Therapieverfahren den langsamer verlaufenden juvenilen Fällen eingeräumt, wenn die Behandlung sehr frühzeitig durchgeführt wird. Kontaktieren Sie die ELA, um den aktuellen Stand zu erfahren.

Was Sie selbst tun können

Machen Sie sich zum Spezialisten für das, was Ihnen oder Ihrem Kind guttut und seien Sie kritisch gegenüber wohlgemeinten Vorschlägen von Unwissenden. Suchen Sie sich einen Arzt in Ihrer Nähe, zu dem Sie Vertrauen haben, auch wenn er kein Fachmann für diese seltene Krankheit ist. Er sollte bereit sein, sich mit einem spezialisierten Zentrum in Verbindung zu setzen. Sinnvoll ist für Kinder die gelegentliche Vorstellung und Verfolgung der Entwicklung in einem solchen Zentrum oder durch einen Neuropädiater, für Erwachsene bei einem Neurologen.

Praktisch wichtig ist, dass bei MLD auch die Gallenblase erkranken kann. Bei unklaren Bauchschmerzen sollten behandelnde Ärzte daran erinnert werden.

Patientenorganisationen

Das Internet und soziale Plattformen bieten vielfältige Informationen und Möglichkeiten zum Austausch. Der Wert von dort gefundenen Informationen ist jedoch oft schwer zu beurteilen. Ein direkter Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen ist schwierig, da Metachromatische Leukodystrophie außerordentlich selten ist. Patientenorganisationen wie ELA Deutschland e.V. können aber beim Beschaffen nützlicher Informationen helfen. Die Patientenorganisation ermöglicht persönlichen Austausch zwischen Familien, Patienten, Ärzten und Forschern sowohl für Metachromatische Leukodystrophie, wie auch für andere Leukodystrophien mit ganz ähnlichen Herausforderungen.

www.elaev.de

Myelin-Projekt Deutschland: Diese Organisation sammelt Spendengelder für die Forschung an den Entmarkungskrankheiten Multiple Sklerose und Leukodystrophien.

www.myelin.de

Auswahl aus der berücksichtigten Fachliteratur

Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI (2015) Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism 29:261-273

Kohlschütter A (2013) Lysosomal leukodystrophies: Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy. Handb Clin Neurol 113:1611-1618

Krägeloh-Mann I, Groeschel S, Kehrer C et al. (2013) Juvenile metachromatic leukodystrophy 10 years post transplant compared with a non-transplanted cohort. Bone Marrow Transplant 48:369-375