

Een patiënte met mitochondriële encefalomyopathie

R.F.M. VAN ROSSUM, P.P.G. HODIAMONT

SAMENVATTING De auteurs beschrijven een patiënte die in eerste instantie verdacht werd van een persoonlijkheidsstoornis, maar uiteindelijk bleek te lijden aan een vorm van mitochondriële encefalomyopathie. Aan de orde komen het klinisch beeld, de etiologie en de behandelmogelijkheden van deze moeilijk te herkennen aandoening.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 6, 417-421]

TREFWOORDEN mitochondriële encefalomyopathie, oxidatieve fosforylering, persoonlijkheidsstoornis

Wegens haar door psychosociale ellende gekenmerkte levensgeschiedenis werd bij een vijftigjarige vrouw met de typische verschijnselen van een persoonlijkheidsstoornis lang gedacht aan een vooral traumatische etiologie. In de loop van haar ziektegeschiedenis ontwikkelde zij echter steeds meer klachten en verschijnselen die achteraf verklaard kunnen worden als een ernstige biochemische stoornis die al sinds haar geboorte aanwezig was.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte is een nu vijftigjarige vrouw die in 1994 hulp zocht bij een psycholoog wegens paniek en verwardheid naar aanleiding van de door haar ontdekte suïcide van een buurjongen. Zij leed aan concentratiestoornissen, sterk wisselende stemmingen, depressieve gevoelens, suïcidale gedachten, angstgedachten en auditieve hallucinaties (met de stem van haar overleden vader). Zij sliep veel, vertelde onsamenhangende verhalen en durfde zich sociaal niet te ontplooiën. Patiënte vertelde seksueel misbruikt te zijn door vader en opa. Haar kostschoolperiode had

zij als traumatisch beleefd. Het klachtenpatroon werd geduid als dissociatieve stoornis bij een ernstig getraumatiseerde vrouw. De psycholoog koos voor een structurerende behandeling waarbij haar echtgenoot werd betrokken in verband met de door de problematiek verstoorde huwelijks- en gezinssituatie. In verband met de hallucinatoire belevingen werd een psychiater geconsulteerd. In zijn verwijsbrief vermeldde de psycholoog dat patiënte onsamenhangend praatte, regelmatig stagneerde in haar zinnen en dezelfde verhalen bleef vertellen. Hij vermoedde een persoonlijkheidsstoornis met borderline kenmerken.

Aan de psychiater vertelde patiënte tevens last te hebben van vergeetachtigheid, derealisatie en depersonalisatie. Bij psychiatrisch onderzoek bleken bewustzijn en oriëntatie intact. De intelligentie werd gemiddeld ingeschat. Er waren geen evidente geheugenstoornissen. De gedachten liepen door elkaar, blokkeerden soms en waren paranoïde gekleurd. De stemming was neutraal, het affect beheerst. Het integratieve en probleemoplossende vermogen en de frustratietolerantie waren opvallend zwak. De psychiater dacht aan

een borderline organisatie van de persoonlijkheid die onder druk van de schokkende gebeurtenissen gedecompenseerd was en adviseerde psychologisch persoonlijkheidsonderzoek.

Een aantal maanden later vroeg patiënte een herhalingsconsult bij de psychiater. Zij was het oneens met de verlaging van de therapiefrequentie door de psycholoog en bleef moe. Zij zou de confrontatie met haar traumatisch verleden willen aangaan. De psychiater achtte dit te hoog gegrepen en stelde een time-out in een herstelingsoord voor. Tijdens haar verblijf aldaar rees verdenking op een organische aandoening toen patiënte lippenstift naast haar lippen smeerde en, in nuchtere toestand, een dronken indruk maakte.

Neuropsychologisch onderzoek (februari 1996) liet een IQ zien van gemiddeld 73 met een verbaal IQ van 85 en een perfoormaal IQ van 64, aanzienlijk lager dan verwacht mocht worden gezien haar opleiding tot ziekenverzorgster. Scores op de subtests substitutie, blokpatronen en cijferreeksen wezen in de richting van een organische aandoening. Er werden inprentingsstoornissen geconstateerd, problemen op visueel-constructief niveau en een gestoorde concentratie. Naar aanleiding van deze stoornissen werd een CT-scan gemaakt, die op dat moment als normaal werd beoordeeld.

Medio 1996 werd patiënte opgenomen voor nadere diagnostiek. Bij onderzoek zagen de neuroloog, KNO- en oogarts een kleine, zeer nerveuze, hyperventilerende vrouw die een wanhopige indruk maakte. Haar schedelomtrek mat 51 cm en voldeed daarmee aan het criterium voor microcefalie. De neuroloog veronderstelde op grond daarvan dat er reeds bij de geboorte of op vroege kinderleeftijd afwijkingen waren, terwijl zij ook anamnestic aanwijzingen vond voor cognitieve achteruitgang. De oogfundus was normaal. Patiënte had beiderzijds een gehoorapparaat wegens 40-50 dB perceptief gehoorverlies. Hersenzenuwen, spiertonus en -kracht, alsmede reflexen, tast- en vibratiezin vertoonden geen afwijkingen. Haar aandacht en concentratie

waren zwak. Hoewel goed georiënteerd, vertoonde zij tekenen van bradyfrenie, dysfasie, dyspraxie en dyscalculie. Haar abstraherend vermogen bleek zeer beperkt.

De bevindingen wezen in de richting van een dementie met zowel subcorticale als corticale kenmerken. In de liquor werd een verhoogde lactaatconcentratie gevonden. De MRI-scan liet een gegeneraliseerde atrofie van het cerebrum zien. In het spierbiopt zag men verhoogde mitochondriële activiteit met *ragged-red*-vezels en verhoogde zure-fosfatase-activiteit, duidend op een mitochondriële ziekte met tekenen van een carnitinedeficiëntie. Uit het biochemisch onderzoek van de skeletspier kwamen aanwijzingen voor een partieel defect van complex I van de ademhalingsketen. Als diagnose werd gesteld dementie op basis van mitochondriële encefalomyopathie, niet behorend tot een van de bekende typen.

Gaandeweg kreeg patiënte problemen met lopen. Zij gaf aan sneller dan in het verleden emotioneerd en prikkelbaar te zijn. Woordfluency en taalbegrip verminderden en zij vertoonde voorbijgaande bewustzijnsdalingen en verschijnselen van hemiparese. Herhaald neuropsychologisch onderzoek (april 1998) leverde vrijwel dezelfde resultaten op als de eerste keer. Vooral wegens de te hoge eisen die thuis aan haar gesteld werden, is zij opgenomen in een verpleeghuis op een afdeling voor jongdementerenden.

BESCHOUWING

Mitochondriële encefalomyopathie is een aandoening van het energieleverende systeem in de cellen op het niveau van de oxidatieve fosforylering (Brown & Wallace 1994). Dit systeem bestaat uit de enzymcomplexen I t/m V, die gelokaliseerd zijn in de membraan van de mitochondriën. De mitochondriën hebben hun eigen stukje DNA en kunnen, evenals de celkern, eiwitten aanmaken die voor de ATP-productie van belang zijn. Stoornissen in de aanmaak van deze eiwitten kunnen ontstaan door herschikkingen in het DNA, deleties en puntmutaties (DiMauro &

Moraes 1993). Mitochondrieel DNA (mt-DNA) blijkt met het voortschrijden van de leeftijd gevoeliger te worden voor het ontstaan van puntmutaties, waarschijnlijk door de inwerking van vrije radicalen. Een en ander leidt tot een progressieve heteroplasmiditeit, het naast elkaar voorkomen van gemuteerd en niet-gemuteerd of wild-type-DNA.

Stoornissen in het systeem van de oxidatieve fosforylering worden in de literatuur op diverse manieren aangeduid. OXPHOS (oxydative phosphorylation) bijvoorbeeld beschrijft het probleem op het biochemische niveau, terwijl mitochondriële encefalomyopathie de lokalisatie van de aandoening op cellulair en orgaanniveau weergeeft. De benaming encefalomyopathie is overigens niet in overeenstemming met het feit dat de stoornis in de oxidatieve fosforylering zich in elk betrokken weefsel kan manifesteren.

Deze aandoeningen worden veelal als syndromen beschreven, bijvoorbeeld MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes), MERRF (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers), NARP (neuropathy, ataxy, pigmentary retinopathy), MILS (maternally inherited Leigh syndrome), KSS (Kearns-Sayre syndrome), CPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia) of LHON (Leber's hereditary optic neuropathy) (Howell 1999). Van veel van deze syndromen is bekend welke puntmutatie of deletie in het mt-DNA eraan ten grondslag ligt. In totaal zijn meer dan dertig puntmutaties en meer dan honderd herschikkingen geïdentificeerd als etiologische factoren voor ziektes bij de mens (Brown & Wallace 1994).

De onvoorspelbaarheid van deze groep stoornissen heeft betrekking op zowel de overerving als de klinische manifestatie. De belangrijkste reden voor de onvoorspelbare overerving is dat het afwijkende DNA zich niet in de celkern, maar in de mitochondriën bevindt. Men moet zich realiseren dat de spermacel bij de bevruchting bijna al zijn organellen verliest en vrijwel alleen het kern-DNA overdraagt, waardoor de

overgrote meerderheid van de organellen, die bij de verdere delingen worden gespreid over de cellen, afkomstig is van de eicel (DiMauro & Moraes 1993; Howell 1999). Het mt-DNA, dat dus niet van beide ouders, maar alleen van de moeder afkomstig is, erft verder niet systematisch over, maar 'at random'. Als gevolg daarvan, en van de spontane mutaties in de loop van het leven, kunnen per cel en per weefsel sterk uiteenlopende verhoudingen gemuteerd versus niet-gemuteerd DNA ontstaan. In combinatie met een verschil in kwetsbaarheid van de diverse weefsels voor gebreken in de oxidatieve fosforylering kan overschrijding van een kritische drempelverhouding in de DNA-samenstelling leiden tot zeer uiteenlopende klinische manifestaties. Zo kan 80% gemuteerd mt-DNA in levercellen onopgemerkt blijven, terwijl ditzelfde percentage in spier- of hersenweefsel tot ernstige symptomen kan leiden (DiMauro & Moraes 1993). De symptoomdrempel is ook afhankelijk van de metabole eisen die op een gegeven moment aan het betreffende weefsel worden gesteld. Tegen deze achtergrond zal het duidelijk zijn dat het doen van voorspellingen over symptomen in een volgende generatie een hachelijke zaak is.

Een patiënt met een dergelijke aandoening kan zich dan ook presenteren met sterk wisselende, in de loop van het leven toenemende, klachten en verschijnselen zoals die van suikerziekte, hartafwijkingen, stoornissen in het gehoor, oog-aandoeningen, spierzwakte, TIA's, cerebellaire ataxie, epilepsie, dementie (Howell 1999) en een breed scala aan psychiatrische stoornissen. In de literatuur zijn enkele beschrijvingen te vinden van schizofrene, bipolaire en depressieve beelden, alsmede persoonlijkheidsstoornissen (Inagaki e.a. 1997; Soumalainen e.a. 1992; Kato & Takahashi 1996; Thomeer e.a. 1998; Miyaoka e.a. 1997; Davous e.a. 1991; Suzuki e.a. 1990).

Het is van belang dat de clinicus rekening houdt met de mogelijkheid van deze aandoening. Verschijnselen die niet passen in een klassiek psychiatrisch syndroom (bijvoorbeeld decorumverlies en woordvindingsstoornissen bij de

diagnose persoonlijkheidsstoornis van de beschreven patiënt), zouden kunnen doen besluiten tot een neuropsychologische screening. Als die screening wijst in de richting van een cerebraal organische aandoening, kan men een MRI-scan overwegen. Bevestigt deze de verdenking, dan is de volgende stap serum- en liquoronderzoek op afwijkingen in de lactaatconcentratie. Afwijkingen van het lactaatgehalte kunnen onder meer duiden op een mitochondriële aandoening. De diagnose staat vast als afwijkende mitochondriën kunnen worden aangetoond in aangetast weefsel. Gegeven de bovengenoemde variatie in aantasting van het spierweefsel zal het spierbiopt overigens regelmatig een fout-negatieve uitslag opleveren. Bij een negatief biopt zou men dus eigenlijk ander weefsel moeten onderzoeken.

De behandeling is in het algemeen gericht op het verminderen van toxische metaboliëten in de cel en op het stimuleren van de restproductiecapaciteit van ATP. Walker & Byrne (1995) evalueren in een overzichtsartikel de tot dan toe gepubliceerde behandelingsverslagen. Gunstige resultaten met betrekking tot de neurologische verschijnselen worden soms vermeld van de behandeling met het co-enzym Q (CoQ). Psychotische symptomen zouden verdwijnen en cognitieve functies zouden enigszins verbeteren in combinatie met idebenone, dat overigens nog niet op de markt is in Nederland (KNMP 2000). Ook wordt een beperkt effect, voornamelijk op neurologische verschijnselen, gemeld bij het gebruik van vitamines zoals riboflavine, eventueel in combinatie met nicotinamide. Soms verbetert slechts het lactaatgehalte in serum en liquor of verbetert het histologisch beeld, zonder klinisch relevante veranderingen. Gezien de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen moet men behandeling met corticosteroïden volgens Walker (Walker & Byrne 1995) reserveren voor patiënten met een fulminant beloop van de neurologische verschijnselen.

CONCLUSIE

Psychiatrische publicaties over mitochondriële encefalomyopathie zijn schaars. De onbekendheid betreft niet alleen de aandoening zelf, maar ook het atypische en met de leeftijd voortschrijdende klinische beeld (met of zonder neurologische verschijnselen). De onvoorspelbare lokalisatie in de hersenen en de variabele ratio wild-type-DNA bepalen of, en in welke vorm, de aandoening zich manifesteert. Dat maakt de klassieke wijze van patroonherkenning in de psychiatrische diagnostiek tot een hachelijke onderneming. Zo bleek de persoonlijkheidspathologie van onze patiënte, een getraumatiseerde vrouw met moeizame familie- en gezinsrelaties, uiteindelijk te wijten aan een diffuse cerebrale atrofie op basis van mitochondriële encefalomyopathie. Voor een adequate diagnostiek zijn twee gouden regels van belang: sluit eerst een organisch cerebrale aandoening uit en heroverweeg uw diagnose van tijd tot tijd.

Ook een correcte diagnose heeft echter geen invloed op het beloop van de psychiatrische symptomen: de therapeutische mogelijkheden zijn voorsnóg beperkt. Een (vroeg)tijdige diagnose is wel van belang voor de betekenisverlening van het gedrag binnen een specifieke context: het ziekte-label verandert een lastig mens in de ogen van de omgeving in een patiënt die hulp verdient.



De auteurs zijn dr. J. Teepen, als neuropatholoog-anatoom verbonden aan GGZ Midden-Brabant, erkentelijk voor zijn constructieve bijdrage aan dit artikel.

LITERATUUR

- Brown, M.D., & Wallace, D.C. (1994). Molecular basis of mitochondrial DNA disease. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 26, 273-289.
- Davous, P., Khoubessarian, P., Tric, P., e.a. (1991). Mitochondrial encephalopathy affecting only the central nervous system. *Revue Neurologique*, 147, 538-541.
- DiMauro, S., & Moraes, C.T. (1993). Mitochondrial encephalomyopathies. *Archives of Neurology*, 50, 1197-1208.

- Howell, N. (1999). Human mitochondrial diseases. Answering questions and questioning answers. *International Review of Cytology*, 186, 49-116.
- Inagaki, T., Ishino, H., Seno, H., e.a. (1997). Psychiatric symptoms in a patient with diabetes mellitus associated with point mutation in mitochondrial DNA. *Biological Psychiatry*, 42, 1067-1069.
- Kato, T., & Takahashi, Y. (1996). Deletion of leucocyte mitochondrial DNA in bipolair disorder. *Journal of Affective Disorders*, 37, 67-73.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP) (2000). *Informatatorium medicamentorum*. Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers.
- Miyaoka, H., Suzuki Y., Taniyama, M., e.a. (1997). Mental disorders in diabetic patients with mitochondrial transfer RNA(Leu) (UUR) mutation at position 3243. *Biological Psychiatry*, 42, 524-526.
- Suomalainen, A., Majander, A., Haltia, M., e.a. (1992). Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *Journal of Clinical Investigation*, 90, 61-66.
- Suzuki, T., Koizumi, J., Shiraishi, H., e.a. (1990). Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with mental disorder. CT, MRI and SPECT findings. *Neuroradiology*, 32, 74-76.
- Thomeer, E.C., Verhoeven, W.M., van de Vlasakker, C.J., e.a. (1998). Psychiatric symptoms in MELAS. A case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 692-693.
- Walker, U.A., & Byrne, E. (1995). The therapy of respiratory chain encephalomyopathy. A critical review of the past and current perspective. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92, 273-280.

AUTEURS

R.F.M. VAN ROSSUM is als arts-assistent in opleiding verbonden aan het LUMC te Leiden.

P.P.G. HODIAMONT is als A-opleider verbonden aan GGZ Midden-Brabant te Tilburg.

Correspondentieadres: R. van Rossum, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-11-2000.

SUMMARY

A patient with mitochondrial encephalomyopathy – R.F.M. van Rossum, P.P.G. Hodiament –

A female patient is described who was initially diagnosed as suffering from a personality disorder, but who eventually proved to be suffering from a form of mitochondrial encephalomyopathy. A description is given of the clinical picture, the aetiology and the treatment possibilities of this disorder which is not easily recognized.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 6, 417-421]

KEYWORDS mitochondrial encephalomyopathy, oxydative phosphorylation, personality disorder