

204. Syndroom van Aicardi Goutieres

Synoniemen:

3' repair exonuclease 1 deficiency
Aicardi Goutieres type 1
familial chilblain lupus
retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy

Meest gebruikte naam:

Syndroom van Aicardi Goutieres

Inleiding

Het syndroom van Aicardi-Goutières 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:

Het syndroom van Aicardi-Goutières is vernoemd naar de artsen Aicardi en Goutières die in 1984 de eerste acht patiënten met dit syndroom beschreven. In latere patiëntbeschrijvingen bleek dat er een grote variatie is in de ernst van de symptomen die patiënten kunnen hebben.

Niet-specifiek afweersysteem

Ons afweersysteem bestaat uit een specifiek en een niet-specifiek deel. Het niet-specifieke afweersysteem vormt de eerste afweerreactie tegen alle binnendringers die het lichaam tegenkomt, zoals bacteriën, virussen en parasieten. De cellen van het niet-specifieke afweersysteem 'eten' de indringers op (fagocyteren) en scheiden stofjes (cytokines) uit die de afweerreactie stimuleren door een ontsteking op gang te brengen. Deze stofjes trekken andere afweercellen aan en stimuleren de genezing van de beschadigde weefsels. Wanneer de niet-specifieke afweer niet voldoende is om de indringer op te ruimen, komt het specifieke afweersysteem, met onder andere specifiek op de indringer gerichte antilichamen en geheugencellen, op gang. Bij het syndroom van Aicardi-Goutières blijkt er sprake te zijn van een overactief niet-specifiek afweersysteem. In het hersenvocht van patiënten worden sterk verhoogde niveaus van interferon-alfa (IFN-alfa), een cytokine, gevonden. Ook is er chronisch een verhoging van het aantal witte bloedcellen, de afweercellen van het niet-specifieke afweersysteem, zonder dat er andere tekenen van een infectie zijn.

Witte stof

Het syndroom van Aicardi-Goutières behoort tot de groep 'leukodystrofieën'. De term 'leukodystrofie' is een verzamelnaam voor aandoeningen die invloed hebben op de witte stof van de hersenen en het ruggenmerg. Hersenen en ruggenmerg vormen

samen het centraal zenuwstelsel. De term stamt van het Griekse woorden 'leuko' = wit, wat verwijst naar de witte stof in de hersenen, en 'dystrofie' = afbraak, wat verwijst naar de aantasting van de witte stof. Witte stof in de hersenen is wit door de aanwezigheid van myeline. Dit is een vetachtige substantie die als isolatielaagje rond zenuwvezels aanwezig is. Myeline is te vergelijken met de isolatie om een elektriciteitsdraad. Er zijn veel soorten leukodystrofie geïdentificeerd, waaronder Adrenoleukodystrofie (X-gebonden), de ziekte van Canavan, de ziekte van Krabbe, Metachromatische Leukodystrofie, de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher en de ziekte van Refsum. De oorzaken zijn verschillend, maar in alle gevallen wordt de witte stof van de hersenen beschadigd en zijn de symptomen vergelijkbaar.

Het defecte enzym bij het syndroom van Aicardi-Goutières

Er zijn ten minste zeven genen bekend die het syndroom van Aicardi-Goutières kunnen veroorzaken: *ADAR*, *TREX1*, *SAMHD1*, *RNASEH2A*, *-B* en *-C* en *IFIH1*. Het gen *TREX1* codeert voor het enzym DNase III. Dit enzym is betrokken bij de afbraak van enkelstrengs DNA. Normaal gesproken vormt DNA een dubbele helix (dubbelstrengs) en is het alleen tijdens de celdeling enkelstrengs. Sommige virussen bevatten ook enkelstrengs DNA. De genen *RNASEH2A*, *-B* en *-C* coderen voor drie onderdelen van het enzymcomplex RNaseH2. Dit enzymcomplex is betrokken bij de afbraak van RNA, het molecuul dat de genetische code van het DNA afleest. RNA kan ook van virussen afkomstig zijn.

Het is niet duidelijk hoe deze genetische defecten tot een chronische reactie van het niet-specifieke afweersysteem leiden. *TREX1* is betrokken bij het opruimen van DNA-fragmenten die in het lichaam terechtkomen na normale celdood. Bij een defect in *TREX1* komen deze fragmenten vrij voor in het lichaam. Hetzelfde geldt voor RNA-fragmenten in het geval van een RNaseH2-defect.

Virussen kunnen zowel DNA als RNA bevatten. Ons niet-specifieke afweersysteem is erop gericht lichaamsvreemde indringers op te ruimen. Het is mogelijk dat het niet-specifieke afweersysteem de enkelstrengs DNA-fragmenten of RNA-fragmenten aanziet voor virussen en daardoor gestimuleerd wordt.

Zeldzaamheid

Het syndroom van Aicardi-Goutières is een zeldzame stofwisselingsziekte. Op de hele wereld zijn enkele honderden patiënten bekend.

Symptomen

De meeste kinderen met Aicardi-Goutières worden normaal geboren. De eerste verschijnselen van de ziekte komen meestal na een paar weken tot maanden aan het licht. Ze zijn snel geïrriteerd, hebben onverklaarbare koortsaanvallen, een teruggang in hun ontwikkeling en de groei van hun hoofd is vertraagd. Deze kenmerken duiden op subacute encefalopathie (hersenziekte). Een kleine groep patiëntjes heeft vanaf de geboorte al klachten die op een aangeboren infectie lijken te duiden. Zij hebben neurologische klachten, een vergrote lever en milt (hepatosplenomegalie), verhoogde leverenzymen en te weinig bloedplaatjes (trombocytopenie). Patiëntjes met Aicardi-Goutières hebben ook vaak voedingsproblemen, zijn spastisch en maken abnormale oogbewegingen. Al snel blijkt dat hun hoofdje en hersenen te klein zijn. Soms kunnen patiëntjes last hebben van epileptische aanvallen. Ongeveer 40% van hen krijgt na verloop van tijd rode, pijnlijke, jeukende zweren en blaren op de vingers, tenen en oren. De verschijnselen

lijken op die van bevrozing. Soms lijken de huidafwijkingen sprekend op psoriasis.

De ernst van de symptomen en de leeftijd waarop deze zich voordoen, lijkt samen te hangen met het genetisch defect van de patiënt. Bij een RNaseH2B-defect openbaart de ziekte zich meestal na ongeveer drie maanden. Wanneer er sprake is van een TREX1-defect begint de ziekte meestal vóór de geboorte en zijn de symptomen het ernstigst. Inmiddels zijn er door een nieuwe onderzoeksmethode ook patiëntjes gediagnosticeerd met mutaties in een van de zeven genen die tot atypische neurologische en soms veel mildere vormen van deze ziekte leiden. Het is nog niet bekend welke genetische foutjes welke ziekteverschijnselen veroorzaken.

Patiëntjes zijn vaak, maar niet altijd, zowel lichamelijk als verstandelijk ernstig gehandicapt. Er is een grote variatie in de ernst van bovengenoemde symptomen. Zo hebben sommige patiëntjes een veel lichtere verstandelijke handicap en kunnen andere patiëntjes leren lopen en spreken. Sommige patiënten hebben een normale intelligentie en maar een geringe motorische beperking. Er is ook verschil in de snelheid waarmee de ziekte voortschrijdt. Na een paar maanden van opvlamming van de ziekte, te meten aan de verhoogde IFN-alfaniveaus en het aantal witte bloedcellen in het hersenvocht, stabiliseert de ziekte meestal.

Diagnose

Naar aanleiding van de symptomen kunnen artsen een vermoeden hebben van de diagnose. Met een MRI of CT-scan van de hersenen kunnen karakteristieke kalkafzettingen in de hersenen gevonden worden, evenals afwijkingen van de witte stof. In het hersenvocht zijn IFN-alfa en/of het aantal witte bloedcellen verhoogd. Hierdoor wordt de ziekte soms aangezien voor een aangeboren infectie. Dergelijke infecties moeten worden uitgesloten.

Met een genetische test voor de zeven genen die het syndroom van Aicardi-Goutières kunnen veroorzaken, kan 99% van de gevallen bevestigd worden. In 1% van de gevallen is er sprake van een nog onbekend genetisch defect.

Het syndroom van Aicardi-Goutières is een erfelijke aandoening. Dit betekent dat ook broertjes en zusjes van de patiënt de ziekte kunnen hebben. Wanneer het genetische defect bekend is, kan bij een volgende zwangerschap het ongeboren kind met prenatale diagnostiek getest worden op de ziekte. Het is niet waarschijnlijk dat oudere broertjes en zusjes de ziekte hebben, omdat de ziekte zich meestal in het eerste levensjaar openbaart. Er zijn enkele gevallen bekend waarbij de ziekte pas op een- of tweejarige leeftijd de eerste klachten veroorzaakte.

Behandeling

Het syndroom van Aicardi-Goutières is niet te genezen. Ook is er geen behandeling beschikbaar die de symptomen van de ziekte kan voorkomen of beperken. Alle vormen van behandeling zijn erop gericht om de patiënt zo aangenaam mogelijk te laten leven. De behandeling bestaat uit medicatie tegen epilepsie, ademhalingsfysiotherapie om longinfecties te behandelen, en toezicht op het dieet om ondervoeding te voorkomen.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).