

205. Syndroom van Alpers, POLG1

Synoniemen:

Syndroom van Alpers-Hüttenlocher

Hepatocerebraalsyndroom

Progressive Infantile Poliodystrophy

Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (PNDC)

Meest gebruikte naam:

syndroom van Alpers

Inleiding

Mitochondriële ziekten zijn zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten. 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. Soms heeft dat tot gevolg dat een bepaalde stof niet meer kan worden omgezet en zich ophoopt in de cel. Maar bij andere stofwisselingsziekten kan een stof juist niet meer worden geproduceerd, of ontstaat er een energietekort. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Het syndroom van Alpers is al sinds de jaren '30 beschreven, maar er werd pas in 2004 ontdekt dat deze aandoening het gevolg is van een slecht functioneren van het enzym polymerase gamma. Erfelijke afwijkingen in de polymerase gamma gen kunnen, afhankelijk van de plek die afwijkend (gemuteerd) is, leiden tot verschillende klinische symptomen. De symptomen veroorzaakt door mutaties die de ziekte van Alpers geven, behoren tot de ernstigere symptomen (onbehandelbare epilepsie met leverfalen). Daarnaast kunnen de afwijkingen in het polymerase gamma gen andere aandoeningen veroorzaken, die soms passen bij stuurlaasheid van de bewegingen (ataxie), of zwakte van de oogbolmotoriek (progressief externe ophthalmoplegie) of spierzwakte (myopathie) en verminderde perifere zenuwgevoeligheid (neuropathie).

Cellen

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 ontgiften van het bloed, ijzerstofwisseling en het maken van bloedstollingsfactoren).

Elke cel heeft een aantal onderdelen die een rol spelen bij de productie van eiwitten en bouwstoffen voor het lichaam, bij de energievoorziening of bij speciale functies van de cel. Een voorbeeld van zo'n celonderdeel is het mitochondrion. Dit is 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 of eiwitten. 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

Iedere cel bevat kern DNA (DNA wat je voor de helft van je vader en voor de helft van je moeder hebt gekregen) en mitochondrieel DNA (hetgeen je alleen van je moeder overerft). Mitochondrieel DNA is een speciaal soort DNA met zijn eigen kenmerken. In een cel is één set kernDNA maar daarnaast vele kopieën van het mitochondrieel DNA namelijk per mitochondrion tussen de 2 en de 10 DNAstrengen. Per cel zitten er zo'n 10 tot 1000 mitochondriën in de cel afhankelijk van het celtype. De mitochondriën zijn in alle lichaamscellen aanwezig. Het mitochondriële DNA heeft met name een taak om eiwitten te leveren, met behulp van zijn eigen eiwitproductieapparaat (ribosoom), die een rol spelen in de energiehuishouding. De ingewikkelde term voor het energieleverende systeem is oxidatieve phosphorylering (OXPHOS). Als er iets mis is met het mitochondriële DNA, dan gaat de OXPHOS minder efficiënt werken en wordt er minder energie in de cel uit voeding gehaald. De organen in het lichaam die de meeste energie gebruiken, stellen de mitochondriën het meest op de proef en hebben eerder last van een mitochondriële ziekte. Organen die veel energie verbruiken zijn onder meer de hersenen, het hart, de spieren, de lever en het netvlies. Hersencellen kunnen niet zonder energie overleven en zullen dus bij tekort aan energie afsterven. Ook levercellen en hartcellen zijn gevoelig voor een tekort aan energie en kunnen afsterven. Bij een afwijking van de mitochondriën ontstaat er over het algemeen een tekort aan energie.

Het defecte of ontbrekende enzym

Het syndroom van Alpers kan worden veroorzaakt door verschillende mutaties (afwijkingen) in het polymerase gamma 1 gen (POLG1 gen). Dit is een gen wat in de celkern zit. Het eiwit dat gemaakt wordt door dit gen, regelt de aanmaak van nieuw mitochondrieel DNA. Tevens zorgt het ervoor dat er geen fouten gemaakt worden bij het verdubbelingsproces.

Afwijkingen in het verdubbelen van het mitochondrieel DNA leiden tot niet functioneren van de mitochondriën en tot ziekte.

Men schat dat POLG mutaties in Europa verantwoordelijk zijn voor een flink aantal van alle mitochondriële aandoeningen. De klinische verscheidenheid is veel breder dan alleen het Alpers syndroom.

De mutatie A467T in het POLG gen is tot nu gepaard gegaan met progressieve neurologische verschijnselen en leverfunctiestoornissen ontstaan tussen de babyleeftijd en de jong volwassen leeftijd.

Zeldzaamheid

Het syndroom van Alpers is een zeldzame ziekte. Hoe vaak het precies voorkomt is niet bekend. Het voorkomen schommelt sterk in bevolkingsgroepen en wordt in Europa gerapporteerd in voorkomen van 1 op 10.000 mensen tot 1 op 50.000 mensen.

Symptomen

Er zijn twee vormen van het syndroom van Alpers, die verschillen in het moment waarop de ziekte zich openbaart. Een vroege en een late onset.

Vroege onset

Meestal verloopt de geboorte normaal, maar in het eerste levensjaar gaat de baby achterlopen in ontwikkeling, is slap, geeft regelmatig over en krijgt epileptische aanvallen. Daarna gaat de lever steeds slechter functioneren. Hierdoor vallen allerlei leverfuncties uit. De lever heeft allerlei belangrijke functies in het ontgiften van het bloed, de aanmaak van allerlei stoffen en speelt een belangrijke rol in de stofwisseling. Problemen met de lever kunnen zich onder andere uiten in geel zien, jeuk of problemen met de bloedstolling. Kinderen overlijden meestal binnen een aantal maanden tot een jaar na het ontdekken van de ziekte .

Late onset

De late vorm komt minder vaak voor dan de vroege vorm. De ziekte kan zich openbaren tot ongeveer het 25ste levensjaar. Meestal vindt er een normale ontwikkeling plaats en is er sprake van normale intelligentie, zicht en gehoor. Een van de eerste symptomen zijn epilepsieaanvallen, die abrupt beginnen. Veel voorkomend zijn zogenaamde myo clonieën, kortdurende schokjes in een arm, been, nek of in de romp. Deze kunnen zowel epileptisch als niet-epileptisch zijn. Het maakt weinig uit voor de behandeling of de aanvallen epileptisch of niet-epileptisch zijn. Beide aandoeningen zijn moeilijk behandelbaar. Vaak komen ook langdurige epilepsie-aanvallen voor, die ook wel status epilepticus worden genoemd, meestal is de ziekte dan al in een eindstadium. Al vrij snel na het ontstaan van de epilepsie valt het op dat kinderen met dit syndroom geen nieuwe vaardigheden meer aanleren. Ook verliezen zij vaardigheden die zij voorheen al geleerd hadden. Ze kunnen minder goed onthouden, minder goed praten en vaak niet meer goed op de woorden komen. Ze worden als het ware dement.

Ook komen er problemen met bewegen voor bij kinderen met het syndroom van Alpers. Sommige kinderen kunnen niet meer goed bewegen, omdat zij onvoldoende spierkracht hebben. Bij andere kinderen worden die spieren juist heel stijf (spastisch) waardoor het bewegen moeilijker gaat. Ook stijfheid (rigiditeit) komt voor. Veel kinderen krijgen ook problemen met het bewaren van hun evenwicht.

Op een gegeven moment lukt het lopen niet meer en in een latere fase is ook zitten te moeilijk. Kinderen worden dan bedlegerig. Bij het syndroom van Alpers gaan ook de zenuwen die de informatie van het oog verwerken, verloren. Hierdoor gaan kinderen met het syndroom steeds slechter zien en worden ze uiteindelijk blind. Meestal treden problemen met het zicht later in het ziektebeloop op. Onverklaarbare koorts komt ook voor.

Een enkele maal kunnen ook problemen met het hart voorkomen. Vaak heeft het hart

onvoldoende energie om al het bloed rond te pompen, dit wordt hartfalen genoemd. Hartfalen kan zich uiten in vermoeidheid en kortademigheid bij inspanning en later ook in rust, in het vasthouden van vocht en soms in hartritme problemen.

Het syndroom van Alpers is een ernstige ziekte met een sombere prognose. Vaak komen in snel tempo er nieuwe symptomen bij. Omdat de ziekte niet te behandelen is, zullen kinderen met het syndroom van Alpers komen te overlijden aan hun ziekte. Het beloop kan heel snel zijn of sluipend met steeds meer **motorische** klachten, epilepsie, zwakte en cognitieve achteruitgang. Sommige patiënten krijgen een soort beroerte (stroke-like episodes).

Diagnose

Een standaard bloedonderzoek levert meestal geen aanwijzingen op die wijzen op het syndroom van Alpers. Een bepaald stofje in het bloed, lactaat, kan verhoogd zijn, maar dit hoeft zeker niet. Een MRIscan kan bijdragen aan het vermoeden van de diagnose, want er is verlies van hersencellen te zien vooral van de hersenschors en de kleine hersenen (het cerebellum). Vaak zal een spierbiopt gedaan worden om andere mitochondriële aandoeningen uit te sluiten. Wanneer op grond van de symptomen en eventueel bloedonderzoek vermoedt wordt dat het gaat om het syndroom van Alpers, is het sinds kort vaak mogelijk deze diagnose te bevestigen met behulp van het aantonen van de afwijking in het mitochondriële DNA of nog sneller, door het zoeken naar afwijkingen in het gen POLG1. Die genetische informatie kan ook belangrijk zijn met het oog op erfelijkheidsadvisering, voor het bepalen van de prognose en voor prenatale diagnostiek van een volgende zwangerschap.

Op dit moment worden in de meeste gevallen bij dit ziektebeloop een mutatie in het POLG1 gen gevonden. Waar geen afwijking in het DNA wordt aangetoond wordt geadviseerd om bij het overlijden van het kind obductie (lijkschouwing) toe te staan en door bestudering van de hersenen en lever alsnog tot een diagnose te komen.

Behandeling

Het is niet mogelijk om het syndroom van Alpers te genezen en er is nog geen effectieve behandeling gevonden die het ziekteverloop beïnvloedt. De behandeling is erop gericht de symptomen zo veel mogelijk te bestrijden en om het kind zo comfortabel als mogelijk te laten voelen.

Met behulp van fysiotherapie kan geprobeerd worden de spieren zo soepel mogelijk te houden en zo comfortabel mogelijk te bewegen. Ergotherapie kan vaak adviezen geven hoe een kind met beperkingen nog zo comfortabel mogelijk voor kind als ouder verzorgd kan worden.

Met behulp van medicijnen wordt geprobeerd zo veel mogelijk epilepsie aanvallen te onderdrukken. Epilepsie aanvallen bij het syndroom van Alpers zijn vaak moeilijk te behandelen. Als het vermoeden van het syndroom van Alpers bestaat, mag geen valproïne zuur (tegen epilepsie) gegeven worden, omdat dit medicijn bij Alpers een leverziekte kan uitlokken. In het geval er twijfel bestaat aan de diagnose syndroom van Alpers en men overweegt om valproïne zuur voor de epilepsie te geven kan er een zogenaamde sneltest worden gedaan om te onderzoeken of men wel of niet de specifieke POLG mutatie heeft die ziekmakend is in combinatie met valproïne zuur. Deze test kan op (EDTA-) bloed in het DNA

diagnostisch laboratorium in Maastricht worden uitgevoerd.

Ook kunnen medicijnen gebruikt worden om hinderlijk verhoogde spierspanning te verminderen. Infecties kunnen behandeld worden met antibiotica. Soms kan een lage dosis antibioticum helpen om de kans op nieuwe infecties zo klein mogelijk te maken.

Bewegingsstoornissen kunnen behandeld worden met benzodiazepines of dopamine preparaten.

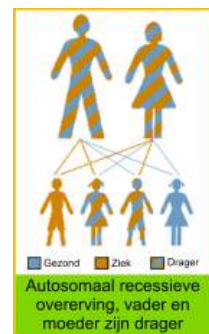
Erfelijkheid

Het syndroom van Alpers is 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. 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 syndroom van Alpers wordt veroorzaakt door een afwijking in het POLG1 gen dat zorgt dat het mitochondrieel DNA minder goed werkt. De oorzaak voor deze afwijking in het mitochondrieel DNA ligt echter op het DNA van de chromosomen (kern DNA) en niet op het mitochondrieel DNA zelf. De ziekte erft autosomaal recessief over.

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.