



DOA-plus syndroom

Wat is het DOA-plus syndroom?

Het DOA-plus syndroom is een erfelijke aandoening waarbij kinderen problemen krijgen met zien en horen al dan niet in combinatie met problemen met het evenwicht, het bewegen van de ogen, het functioneren van de spieren en/of zenuwen in het lichaam.

Hoe wordt het DOA-plus syndroom ook wel genoemd?

DOA staat voor Dominante Opticus Atrofie. De term dominant zegt iets over de manier waarop deze aandoening van ouder op kind kan overerven. De term opticus geeft aan dat er een probleem ontstaat met de oogzenuw. De term atrofie geeft aan dat deze oogzenuw steeds dunner wordt, wat zorgt voor een toename van de problemen met zien.

De term plus geeft aan dat er naast problemen met zien ook andere problemen zijn zoals problemen met horen, met het bewaren van het evenwicht en/ of krampen in de spieren.

Een andere naam die ook wel gebruikt wordt is opticus atrofie met of zonder doofheid, ophthalmoplegie, myopathie, ataxie en neuropathie. Dit is een beschrijvende naam van de problemen die kunnen voorkomen bij deze aandoening. Ophthalmoplegie is de medische term voor een probleem met bewegen van de ogen. Myopathie geeft aan dat de spieren minder goed functioneren en neuropathie geeft aan dat er een probleem is met het functioneren van verschillende zenuwen in het lichaam.

Er zijn ook mensen die de term ADOA-plus syndroom gebruiken. AD staat voor autosomaal dominant, de manier waarop deze ziekte overerft van ouder naar kind.

DOA- syndroom

Er zijn ook kinderen die alleen een probleem hebben met zien zonder de andere hier boven en onder beschreven problemen. Dit wordt dan DOA-syndroom genoemd, of ook wel opticus atrofie van Kjer. Kjer is een arts die het DOA-syndroom voor het eerst beschreven heeft.

Hoe vaak komt het DOA-plus syndroom voor bij kinderen?

Het is niet goed bekend hoe vaak het DOA-plus syndroom bij kinderen voorkomt. Het is een zeldzame aandoening.

Van alle kinderen met een DOA-syndroom heeft 10% van de kinderen een DOA-plus syndroom.

Het DOA-syndroom komt gemiddeld bij één op de 50.000 mensen voor, het DOA-plus syndroom zou dus bij één op 500.000 mensen voorkomen.

Bij wie komt het DOA-plus syndroom voor?

Het DOA-plus syndroom is al vanaf de geboorte aanwezig. Vaak duurt het wel enige tijd voordat de eerste klachten van het DOA-plus syndroom ontstaan. Bij de meeste kinderen ontstaan de eerste klachten op de kleuter – of latere schoolleeftijd. Soms ontstaan de eerste klachten pas op volwassen leeftijd.

Zowel jongens als meisjes kunnen het DOA-plus syndroom krijgen.

Wat is de oorzaak van het DOA-plus syndroom?

Foutje in erfelijk materiaal

Het DOA-plus syndroom wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal van het 3^e chromosoom. De plaats van dit foutje wordt het OPA-1 gen genoemd.



Mitochondriën

Het OPA-1 gen zorgt voor de aanmaak van het OPA-1 eiwit. Dit OPA-1 eiwit speelt een belangrijke rol in de mitochondriën, de energiefabriekjes van alle cellen in ons lichaam. Dit OPA-1 eiwit zorgt er voor dat de energiefabriekjes goed hun werk kunnen doen en energie kunnen leveren aan de cel. Ook zorgt het OPA-1 gen er voor dat de energiefabriekjes stevig zijn en niet gemakkelijk kapot gaan. Kinderen met het DOA-plus syndroom hebben te weinig of niet goed functionerend OPA-1 eiwit. Daardoor gaan de energiefabriekjes gemakkelijk kapot en kunnen de energiefabriekjes ook niet genoeg energie leveren om de cel goed te laten functioneren. De oogzenuw, het netvlies en de gehoorszenuw zijn heel gevoelig voor het ontstaan van een tekort aan energie. Hierdoor kunnen zenuwvezels kapot gaan en afsterven. Ook de spieren en de zenuwen in ons lichaam zijn gevoelig voor het een tekort aan energie.

In de mitochondriën zitten veel verschillende eiwitten die allemaal nodig zijn voor de aanmaak van energie. Een van deze eiwitten is cytochroom-c. Dit cytochroom-c werkt ook minder goed wanneer er onvoldoende OPA-1 eiwit aanwezig is.

Het OPA-1 gen speelt ook een belangrijke rol bij het erfelijk materiaal wat in de energiefabriekjes aanwezig is (mitochondriële DNA genoemd). Een tekort aan het OPA-1 eiwit kan er voor zorgen dat er gemakkelijk foutjes ontstaan in dit mitochondriële DNA. Door de foutjes in dit mitochondriële DNA kunnen de mitochondriën nog slechter hun werk doen.

Autosomaal dominant

Een kind heeft twee keer chromosoom nummer 3. Wanneer een van deze twee chromosomen nummer 3 een foutje heeft op de plaats van het OPA-1 gen, kan dit al de klachten geven die horen bij het DOA-plus syndroom. Dit wordt een autosomaal dominante manier van overerven genoemd. Dit in tegenstelling tot een autosomaal recessieve manier van overerven, dan krijgen mensen pas klachten als beide chromosomen een fout bevatten.

Autosomaal recessief

Er zijn ook kinderen waarbij beide chromosomen 3 een foutje bevatten in het OPA-1 gen. Deze kinderen hebben ook het DOA-plus syndroom, maar hebben meestal wel meer klachten dan kinderen die een fout hebben op een van de twee chromosomen 3. Ook ontstaan de klachten vaak op jongere leeftijd.

Plus-syndroom

Het foutje in het OPA-1 gen kan ook zorgen dat er alleen problemen zijn met zien, zonder dat er problemen ontstaan met horen, met het evenwicht en met de spieren. Dit wordt dan het DOA-syndroom genoemd. Wanneer er naast problemen met de ogen ook andere problemen ontstaan wordt gesproken van het DOA-plus syndroom.

Waarom sommige kinderen alleen problemen hebben met zien en andere meer problemen is niet goed bekend.

Overgeërfd

Het merendeel van de kinderen heeft het foutje in het OPA-1 gen geërfd van vader of van moeder. Vader of moeder heeft dan vaak zelf ook een DOA of een DOA-syndroom. Lang niet altijd is dat bekend, vooral niet wanneer vader of moeder zelf weinig klachten hebben.

Bij een klein deel van de kinderen is het foutje in het erfelijk materiaal bij het kind zelf ontstaan.

Wat zijn de symptomen van het DOA-plus syndroom?

Variatie

Er bestaat een grote variatie in hoeveelheid en ernst van klachten die verschillende kinderen met het DOA-plus syndroom hebben. Onderstaande beschreven problemen kunnen voorkomen bij het DOA-plus syndroom maar het is bijna nooit zo dat kinderen alle onderstaande klachten krijgen.



Problemen met zien

Kinderen met het DOA-plus syndroom krijgen geleidelijk aan problemen met zien met beide ogen. Het begint vaak met een probleem om kleuren te zien, vooral het onderscheid tussen de kleur blauw en de kleur geel wordt lastig. Geleidelijk aan gaan kinderen steeds waziger zien. De mate van slechtziendheid kan variëren van matig tot nagenoeg volledige blindheid. Het zien wordt vaak uitgedrukt in %, waarbij normaal zien een zicht is van 100%. Bij de meeste kinderen en volwassenen met het DOA-plus syndroom is het zien uitgedrukt in % variërend tussen de 0 en 60%. Ook kunnen kinderen stukjes van het beeld missen. Wanneer ze naar een persoon kijken kunnen ze bijvoorbeeld niet de neus en de ogen zien maar wel de haren en de ogen. Vaak is een oog meer aangedaan dan het andere oog.

Problemen met bewegen van de ogen

Een deel van de kinderen krijgt problemen met het bewegen van de ogen. De ogen willen niet meer goed naar rechts, links, boven of beneden bewegen. Vaak is dit voor beide ogen verschillend. Wanneer twee ogen niet naar hetzelfde punt kijken, krijgen kinderen last van dubbelzien. Dit dubbelzien wordt vaak erger bij vermoeidheid. De problemen met het bewegen van de ogen worden ook wel chronische progressieve externe ophthalmoplegie (CPEO) genoemd.

Hangend ooglid

Een deel van de kinderen krijgt last van een hangend ooglid. Wanneer het ooglid voor de pupil hangt (het zwarte rondje in het oog) dan wordt het voor kinderen lastiger om te kunnen zien.

Problemen met horen

Een groot deel van de kinderen met het DOA-plus syndroom krijgt ook problemen met horen. Ze horen steeds minder goed. De eerste klachten ontstaan vaak op lagere of middelbare schoolleeftijd. Ook hier geldt dat sommige kinderen hier nauwelijks door gehinderd worden en andere kinderen hierdoor ernstige belemmerd worden door slechthorendheid.

Evenwichtsproblemen

Jongeren met het DOA-plus syndroom kunnen problemen krijgen met het evenwicht. Ze vallen gemakkelijker en om dit te voorkomen zetten ze hun voeten vaak wat verder uit elkaar tijdens het lopen om zo meer balans te hebben. Ook kunnen jongeren last krijgen van trillende handen wanneer ze iets willen pakken. De ogen kunnen dezelfde trillende beweging maken. Deze klachten ontstaan vaak meer dan tien jaar na het ontstaan van de problemen met zien.

Problemen met praten

Een deel van de kinderen met DOA-plus syndroom heeft problemen met praten. Vaak hebben kinderen moeilijkheden met het uitspreken van de woorden, waardoor ze voor anderen minder goed verstaanbaar zijn. Ook hebben kinderen vaak hun mond open hangen.

Problemen met slikken

Een deel van de kinderen heeft problemen met slikken. Kinderen verslikken zich gemakkelijker in eten of drinken. Sommige kinderen kwijlen ook gemakkelijk.

Problemen met de darmen

Verstopping van de darmen komt vaker voor bij kinderen met het DOA-plus syndroom. Ook komt het vaker voor dat de voeding traag van de maag naar de darmen toe gaat en ook traag door de darmen heen gaat.



Spielen

Ook kunnen er problemen met de spieren ontstaan. Vaak bestaan de eerste symptomen uit spierkrampen in de spieren na een tijd bewegen. Geleidelijk aan kunnen de spieren ook zwakker worden. Deze klachten ontstaan meestal pas op volwassen leeftijd. Trap lopen en opstaan uit een stoel wordt lastiger.

Zenuwen

Ook andere zenuwen in het lichaam kunnen geleidelijk aan minder goed gaan functioneren. Dit probleem ontstaat vaak eerst in de voeten en kan langzaam opstijgen naar de benen en naar de handen. Jongeren kunnen last krijgen van een verdoofd gevoel aan de tenen of van tintelingen in de voeten. Later kunnen ook problemen ontstaan met het optillen van de voeten, waardoor kinderen lopen met klapvoeten. Ook kunnen de voeten een andere vorm gaan krijgen, waardoor een zogenaamde holvoet ontstaat.

Deze problemen lijken veel op een andere aandoening die HMSN type VI wordt genoemd.

Spasticiteit

Een klein deel van de volwassenen met het DOA-plus syndroom ontwikkelt op volwassen leeftijd stijfheid van de spieren van met name de benen en in minder mate ook van de armen. Deze stijfheid wordt spasticiteit genoemd.

Intelligentie

Kinderen met het DOA-plus syndroom hebben een normale intelligentie.

Suikerziekte

Volwassenen met het DOA-plus syndroom hebben een verhoogde kans om suikerziekte te ontwikkelen.

Migraine

Kinderen en volwassenen met het DOA-plus syndroom zijn gevoeliger om last te krijgen van migraine aanvallen.

Hoe wordt de diagnose DOA-plus syndroom gesteld?

Verhaal en onderzoek

Op grond van het verhaal van een kind met problemen met zien en horen en daarnaast problemen met bewegen van de ogen, met evenwichtsproblemen, met spierzwakte of spierkrampen kan deze aandoening worden vermoed. Er zijn ook andere aandoeningen die hier veel op kunnen lijken zoals het Costeff syndroom, het Kearn-Sayres syndroom, Leber hereditaire opticusatrofie en mitochondriële ziektes. Ook de aandoening myasthenia gravis kan lijken op het DOA-plus syndroom, al krijgen kinderen met deze aandoening geen last van slechtziendheid, wel van dubbelzien en/of hangen van de oogleden. De aandoening multiple sclerose kan ook soortgelijke klachten geven.

Bloedonderzoek

Bij gewoon bloedonderzoek worden geen bijzonderheden gevonden. Vaak wordt gekeken of er voldoende vitamine B12 aanwezig is omdat een tekort aan vitamine B12 ook soortgelijke klachten kan geven.

Bij volwassenen kunnen de waardes voor de leverfunctie licht verhoogd zijn. Het melkzuur in het bloed is meestal normaal, wel kan het melkzuur hoger worden dan gebruikelijk na enige tijd inspanning.

Erfelijkheidsonderzoek

Door middel van bloedonderzoek naar erfelijke aandoening kan aangetoond worden dat er een foutje aanwezig is op het 3^e chromosoom op de plaats van het OPA-1 gen. Hiermee kan de diagnose



DOA- (plus) syndroom worden bevestigd. Bij het merendeel van de kinderen met het DOA-plus syndroom wordt een foutje gevonden in het OPA-1 gen.

Oogarts

De oogarts kan vaststellen dat er sprake is van een steeds dunner wordende oogzenuw. De oogzenuw ziet er bleek uit. Ook kan de oogarts zien dat er veranderingen ontstaan van het netvlies. Er bestaat een speciaal onderzoek een ERG (elektroretinogram) waarmee de oogarts kan aantonen dat er sprake is van een probleem met het functioneren van het netvlies. Een VEP-onderzoek is een onderzoek waarbij de oogzenuw doorgemeten kan worden. Bij kinderen met het DOA-syndroom valt op dat de oogzenuw veel te traag werkt.

KNO-arts

De KNO-arts kan door middel van gehoorsonderzoek kijken of er een probleem is van de gehoorzenuw en in welke mate. Met behulp van een BAEP kan de gehoorzenuw gemeten worden.

Spierbiopt

Wanneer gedacht wordt aan een mitochondriële ziekte dan zal vaak door middel van een spierbiopt gekeken worden hoe de mitochondriën (energiefabriekjes) van de spieren werken. Bij kinderen met het DOA-plus syndroom worden afwijkingen aan de spieren gevonden. Vaak hebben de spiervezels verschillende groottes, zitten in de spieren meer energiefabriekjes (mitochondriën) dan gebruikelijk, maar is de spier wel in staat om voldoende energie aan te maken. Met speciale kleuring (COX-kleuring) is te zien dat een deel van de spiervezels minder cytochroom-C hebben, deze spiervezels worden zogenaamde COX-negatieve spiervezels genoemd.

EMG

Een EMG is een onderzoek waarbij met kleine stroompjes gekeken kan worden hoe snel de zenuwen in het lichaam werken. Bij kinderen met DOA-plus syndroom is vaak te zien dat de zenuwen in de voeten en benen minder goed werken dan gebruikelijk is voor de leeftijd van het kind.

MRI scan

Op een MRI scan van de oogzenuw kan gezien worden dat de oogzenuw er dunner uitziet dan gebruikelijk. Hiervoor moeten wel speciale opnames worden gemaakt. Meestal is de MRI scan van de hersenen helemaal normaal. Soms worden witte vlekken gezien in de hersenen die veel kunnen lijken op de witte vlekken die bij de diagnose MS worden gezien. Op volwassen leeftijd kan het volume van de hersenen en met name van de kleine hersenen kleiner zijn dan gebruikelijk.

Hoe wordt het DOA-plus syndroom behandeld?

Geen genezing

Er bestaat geen behandeling die het DOA-plus syndroom kan genezen. De behandeling is er op gericht om zo goed mogelijk om te gaan met de gevolgen die het DOA-plus syndroom heeft.

Hulpmiddelen

Met behulp van hulpmiddelen zullen kinderen zo goed mogelijk ondersteund worden in hun mogelijkheden om te kunnen zien. Vaak worden ze begeleid door VISIO een instelling met jarenlange ervaring op het gebied van slechtziendheid en blindheid zodat gekeken kan worden op welke manier kinderen het beste kunnen worden gesteund (bijvoorbeeld met teksten in grote letters, een leesloep of met hulpmiddelen zoals een geleidestok of een geleidehond afhankelijk van de mate van slechtziendheid) Omdat de problemen met zien geleidelijk aan kunnen toenemen wordt er soms al voor gekozen om in een vroeg stadium braille aan te leren.

Een hangend ooglid wat zorgt voor problemen met zien kan verholpen worden met een bril met daaraan een klein haakje die het ooglid omhoog houdt. Dit wordt een ptosisbril genoemd.



Gehoer

Met behulp van gehoorapparaten wordt geprobeerd het gehoor zo optimaal mogelijk te houden.

Idebenone

Er wordt onderzocht of het medicijn Idebenone kan helpen om er voor te zorgen dat de klachten horend bij deze aandoening minder snel toenemen. Dit wordt gedaan in onderzoeksverband, het medicijn is niet zomaar verkrijgbaar in Nederland.

Fysiotherapie

Een kinderfysiotherapeut kan adviezen geven hoe kinderen zo goed mogelijk om kunnen gaan met de problemen met het evenwicht.

Logopedie

De logopediste kan adviezen geven aan kinderen die problemen hebben met praten en/of slikken als gevolg van het DOA-plus syndroom.

Revalidatiearts

De revalidatiearts coördineert alle behandelingen die kinderen met het DOA-plus syndroom krijgen. Ook kan de revalidatiearts advies geven over een geschikte school of bijvoorbeeld voor aangepaste schoenen.

Verstopping

Kinderen met het DOA-plus syndroom krijgen gemakkelijk last van verstopping. Goed drinken, zorgen voor voldoende vezels in de voeding en regelmatig bewegen kunnen deze problemen verminderen. Vaak is dit alleen niet voldoende en hebben kinderen baat bij het gebruik van een medicijn zoals macrogol om er voor te zorgen dat de ontlasting zacht en soepel blijft en daardoor gemakkelijker uitgepoept kan worden.

Niet roken en alcohol drinken

Roken en het drinken van alcohol is voor alle jongeren af te raden, maar helemaal voor mensen met het DOA-plus syndroom omdat er aanwijzingen zijn dat hierdoor de klachten in een sneller tempo kunnen toenemen.

Begeleiding

Een maatschappelijk werkende of een psycholoog kan kind en ouders begeleiden bij het accepteren van het hebben van een chronische ziekte.

Contact met andere ouders

Door het plaatsen van een oproep op het forum van deze site kunt u in contact komen met andere kinderen en ouders met het DOA-plus syndroom.

Wat betekent het hebben van het DOA-plus syndroom voor de toekomst?

Toename klachten

Kinderen met het DOA-plus syndroom krijgen geleidelijk aan meer klachten. Dit gaat bij ieder kind in een verschillend tempo. Het valt van te voren niet te voorspellen in welk tempo er nieuwe klachten gaan komen. Bij kinderen waarbij op jonge leeftijd de eerste klachten ontstaan, is het tempo van ontstaan van nieuwe klachten vaak hoger, dan wanneer de eerste klachten pas op volwassen leeftijd ontstaan. Meestal worden de klachten geleidelijk aan erger in de loop van tientallen jaren.

Levensverwachting

Kinderen en volwassenen met het DOA-plus syndroom hebben een normale levensverwachting.



Kinderen

Wanneer een volwassene met het DOA-plus syndroom zelf kinderen krijgt, dan hebben deze kinderen 50% kans om zelf ook het DOA- (plus) syndroom te krijgen. De hoeveelheid en ernst van de klachten bij een kind kan zowel evenveel, minder als meer zijn. Dit valt niet goed te voorspellen.

Hebben broertjes en zusjes een verhoogde kans om het DOA-plus syndroom te krijgen?

Erfelijke aandoening

Het DOA-plus syndroom is een erfelijke aandoening. Een groot deel van de kinderen heeft het foutje geërfd van de vader of van de moeder. Broertjes en zusjes hebben dan zelf ook tot 50% kans om ook het DOA-plus syndroom te krijgen. De hoeveelheid klachten en de ernst van de klachten kan per familielid sterk verschillen.

Prenatale diagnostiek

Het is mogelijk om tijdens een zwangerschap door middel van een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie te kijken of een kind de fout in het erfelijk materiaal op de plaats van het OPA-1 gen geërfd heeft.

Links

www.vsn.nl

(Nederlandse vereniging voor spierziekten)

www.vsop.nl

(Nederlandse vereniging voor stofwisselingsziekten)

www.metakids.nl

(site die onderzoek naar stofwisselingsziekten bij kinderen stimuleert)

Referenties

1. OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. Amati-Bonneau P, Valentino ML, Reynier P, Gallardo ME, Bornstein B et al. Brain. 2008;131:338-51.
2. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF et al Brain. 2010;133:771-86

Laatst bijgewerkt: 22 juni 2013

Auteur: JH Schieving