



Dopamine transporter deficiëntie syndroom

Wat is het dopamine transporter deficiëntie syndroom?

Dopamine transporter deficiëntie syndroom is een erfelijke aandoening waarbij kinderen last krijgen van onbedoelde onder- of overbeweeglijkheid van hun lichaam.

Hoe wordt dopamine transporter deficiëntie syndroom ook wel genoemd?

Dopamine transporter is de naam van het eiwit waar kinderen met deze aandoening een tekort aan hebben. De term deficiëntie betekent dat er een te kort is aan iets.

Dopamine transporter wordt ook wel afgekort met de letters DAT, soms wordt dan ook gesproken van het DAT deficiëntie syndroom.

Infantiel parkinsonisme-dystonie

Dopamine transporter deficiëntie syndroom is een vorm van infantiel parkinsonisme-dystonie. De term infantiel geeft aan dat de klachten al voor de kleuterleeftijd ontstaan. Parkinsonisme geeft aan dat kinderen met deze aandoening klachten krijgen die veel lijken op de klachten van iemand met de ziekte van Parkinson. De term dystonie is de naam van de afwijkende stand waarin de armen en benen kunnen gaan staan.

Hoe vaak komt het dopamine transporter deficiëntie syndroom voor bij kinderen?

Het is nog niet goed bekend hoe vaak deze aandoening voorkomt bij kinderen omdat deze aandoening nog maar kort bekend is. Het is wel een zeldzame aandoening.

Bij wie komt het Dopamine transporter deficiëntie syndroom voor?

Het dopamine transporter deficiëntie syndroom is al vanaf de geboorte aanwezig. Meestal ontstaan de eerste symptomen al op babyleeftijd en nemen ze geleidelijk aan toe. Het kan wel enkele jaren duren voordat duidelijk is dat kinderen deze aandoening hebben. Zowel jongens als meisjes kunnen deze aandoening krijgen.

Wat is de oorzaak van het Dopamine transporter deficiëntie syndroom?

Fout in erfelijk materiaal

Het Dopamine transporter deficiëntie syndroom wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijk materiaal van chromosoom 5. De plaats van deze fout in het erfelijk materiaal op chromosoom 5 wordt het SLC6A3-gen genoemd.

Autosomaal recessief

Dopamine transporter deficiëntie syndroom is een zogenaamd autosomaal recessieve aandoening. Dit houdt in dat kinderen twee foutjes moeten hebben op beide chromosomen 5 om last te krijgen van deze aandoening.

Vaak zijn beide ouders drager van een foutje in het SLC6A3-gen. Ze hebben zelf geen last van deze aandoening omdat ze zelf ook een chromosoom 5 zonder foutje in het SLC6A3-gen hebben.

Afwijkend eiwit

Als gevolg van de verandering in het erfelijk materiaal werkt een bepaald eiwit niet goed. Dit eiwit heet dopamine transporter en zorgt voor het vervoer van een belangrijk boodschapperstofje in de hersenen: dopamine. Zonder dit vervoerseiwit komt het dopamine niet op de juiste plaats in de hersenen aan waar het zijn werk kan doen.

Sommige kinderen hebben helemaal geen werkend vervoerseiwit meer, bij andere kinderen werkt het vervoerseiwit veel slechter dan zou horen.



Dopamine

Dopamine is een belangrijk boodschapperstofje in de hersenen. Hersencellen praten met elkaar door middel van boodschapperstofjes. Dopamine is een belangrijk boodschapper stofje in de diepe kernen van de hersenen, de basale kernen genoemd. De basale kernen spelen een belangrijke rol bij het bewegen. Zonder dopamine kunnen bewegingen niet goed verlopen.

Basale kernen

De basale kernen bestaan uit verschillende onderdelen. Een belangrijk onderdeel is de substantia nigra, ook wel de zwarte substantie genoemd. Van hieruit vertrekken zenuwcellen naar een ander deel van de basale kernen die het striatum wordt genoemd. De zenuwcellen vanuit de substantia nigra geven een signaal door aan het striatum door het afgeven van het boodschapperstofje dopamine. De zenuwcel geeft het stofje af in de ruimte tussen de twee zenuwen in. Deze ruimte wordt de synapsspleet genoemd. Nadat dopamine hierin gekomen is, moet het ook weer opgenomen worden in de zenuwcel, zodat het hergebruikt kan gaan worden. Dit heropnemen van dopamine in de zenuwcel wordt gedaan door het dopamine transporter eiwit. Dit proces verloopt dus niet goed bij deze aandoening, waardoor kinderen te weinig dopamine hebben in de zenuwcel van de substantia nigra en geen signalen kunnen doorgeven aan het striatum.

Wat zijn de symptomen van het Dopamine transporter deficiëntie syndroom?

Variatie

Er bestaat een grote variatie in de hoeveelheid en de ernst van de hoeveelheid symptomen die kinderen hebben. Kinderen zullen nooit alle onderstaande symptomen hebben, het ene kind heeft een andere combinatie van symptomen dan het andere kind.

Onrust

Veel baby's met deze aandoening zijn in de eerste weken na de geboorte onrustig. Ze huilen veel, zijn makkelijk te troosten en slapen maar kort.

Voedingsproblemen

Vaak hebben deze baby's veel problemen met drinken uit de borst of uit de fles.

Overmatig bewegen

Een deel van de baby's is heel overbeweeglijk. Ze maken allerlei draaiende, schokkende en maaiende bewegingen met de armen en de benen. Deze bewegingen worden ook wel dyskinesieën genoemd, of nog preciezer chorea of dystonie. Door deze bewegingen kunnen kinderen vaak moeilijk in slaap vallen.

Te weinig bewegen

Er is ook een groep kinderen die te weinig beweegt. Deze baby's bewegen hun armen en benen bijna niet. Wanneer ze wel bewogen worden dan gaat dit heel traag en heel stijf. Vaak hebben deze baby's weinig uitdrukking op hun gezicht.

Ook mengvormen van over- en onderbeweeglijkheid komen voor.

Slappe nek en rugspieren

Zowel de kinderen die overbeweeglijk als de kinderen die te weinig beweeglijk zijn, hebben vaak weinig spanning in de spieren van de nek, rug en buik. Hierdoor is het voor kinderen heel moeilijk om hun hoofd overeind te tillen en om later recht op te gaan zitten.



Tragere ontwikkeling

Kinderen met deze aandoening ontwikkelen zich veel langzamer dan hun leeftijdsgenoten. Ze gaan later rollen, zitten en staan dan andere kinderen. Dit komt omdat ze door hun over- of onderbeweeglijkheid hierin belemmerd worden.

Praten

Het is voor kinderen met deze aandoening vaak moeilijk om te praten, terwijl ze wel begrijpen wat anderen tegen hen zeggen.

Bewegingen met de tong en lippen

Veel kinderen met deze aandoening maken onbedoelde bewegingen met de mond en met de lippen. Ze tuiten de lippen, steken de tong in en uit de mond of maken vreemde draaiende bewegingen met de tong. Deze bewegingen worden orofaciale dyskinesieën genoemd.

Dystonie

Met het ouder worden krijgen kinderen steeds meer last van dystonie. Dit is een onbedoelde vreemde stand van een arm, been, de nek of de romp. Het wordt het meest gezien in de armen. Soms is dit ook te zien aan de grote teen van de voet. Deze teen staat omhoog. Dit wordt een striatal toe genoemd.

Status dystonicus

Er kunnen ook aanvallen voorkomen waarin kinderen ineens heel veel last krijgen van dystonie in groot deel van het lichaam. Het lichaam staat dan in een vreemde stand, dit kan heel pijnlijk zijn voor kinderen. Zo'n aanval wordt een status dystonicus genoemd. Tijdens zo'n aanval kunnen de ogen ook voortdurend naar het zelfde punt blijven kijken zonder dat kinderen ergens anders naar kunnen kijken. Dit wordt een oculogyre crisis genoemd. Door een status dystonicus kan de lichaamstemperatuur stijgen.

Rhabdomyolyse

Tijdens een status dystonicus zijn de spieren voortdurend aangespannen zonder dat kinderen deze spieren kunnen ontspannen. Dit is niet goed voor de spieren, spiervezels kunnen hierdoor kapot gaan. Uit kapotte spiervezels komt het spierenzym CK vrij in het bloed. Een te veel aan CK in het bloed kan het functioneren van de nieren en de lever beschadigen.

Parkinsonisme

Vanaf de dreumes-peuterleeftijd verdwijnt de overbeweeglijkheid meestal en zijn alle kinderen juist traag en stijf in hun spieren. Ze zien er uit als iemand met de ziekte van Parkinson en dit wordt dan ook wel parkinsonisme genoemd. Kinderen hebben weinig gezichtsuitdrukking. Ze krijgen last van trillen van hun armen en handen wanneer ze hun handen en armen niet gebruiken. Dit trillen in rust wordt een rusttremor genoemd. Ook worden kinderen heel traag en langzaam. Ze vallen gemakkelijk.

Spasticiteit

In de loop van de ziekte kunnen kinderen ook last krijgen van spasticiteit, die ook zorgt voor stijfheid in de spieren.

Ogen

Bij een deel van de kinderen maken de ogen voortdurend kleine dwalende of schokkende bewegingen.



Intelligentie

Het is lastig om de intelligentie van deze kinderen te bepalen omdat voor de meeste testen kinderen in staat moeten zijn om te praten of te schrijven, iets wat voor deze kinderen heel erg moeilijk is. Wanneer de intelligentie op een andere manier wordt getest, dan lijkt de aandoening geen grote invloed te hebben op de intelligentie. Kinderen lijken opdrachten ook goed te begrijpen al kunnen ze die niet altijd uitvoeren.

Het is dus heel belangrijk om deze kinderen niet te onderschatten.

Reflux

Kinderen met het dopamine transporter deficiëntie syndroom hebben vaker last van reflux, het terugstromen van voedsel vanuit de maag naar de slokdarm en de mond. Omdat de maaginhoud zuur is, raakt de slokdarm geïrriteerd. Kinderen kunnen hierdoor veel huilen, niet willen drinken, zuur uit hun mondje ruiken of regelmatig spugen.

Kwijlen

Ook hebben kinderen vaak last van kwijlen omdat ze hun speeksel niet goed weg kunnen slikken. Het speeksel loopt dan uit de mond. Dit kan zorgen voor irritatie van de huid rondom de mond.

Verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties

Kinderen met deze aandoening zijn gevoeliger om infecties van de luchtwegen te krijgen. Meestal gaat het om een virusinfectie, maar dit kan bij kinderen met deze aandoening gemakkelijker gevolgd worden door een infectie met een bacterie.

Verstopping van de darmen

Kinderen met het dopamine transporter deficiëntie syndroom hebben vaak last van verstopping van de darmen. Ze kunnen hierdoor moeilijk poepen, de poep wordt hierdoor vaak hard, waardoor poepen nog moeilijker wordt. Te veel ontlasting in de buik kan zorgen voor buikpijnklachten.

Zweten

Kinderen met deze aandoening zweten vaak gemakkelijk.

Hogere lichaamstemperatuur

Ook kunnen kinderen gemakkelijk last hebben van een hogere lichaamstemperatuur zonder dat er sprake is van een infectieziekte. De thermostaat van het lichaam staat als het ware hoger vast gesteld.

Verkromming van de rug

Door de afwijkende spanning in de spieren kan een zijwaartse verkromming van de rug ontstaan. Dit wordt een scoliose genoemd. Een scoliose kan zorgen voor problemen met zitten en met ademen.

Problemen met slapen

Problemen met slapen komen regelmatig voor. Sommige kinderen hebben moeite met in slaap vallen, andere slapen maar kort en zijn vroeg in de nacht al weer wakker.

Kleine lengte

Kinderen met deze aandoening groeien vaak niet zo goed. Ze blijven klein van lengte en licht van gewicht.



Geen dagschommelingen

Deze aandoening wordt niet gekenmerkt door dagschommelingen zoals wel heel kenmerkend is voor bijvoorbeeld een dopamine responsieve dystonie.

Hoe wordt de diagnose dopamine transporter deficiëntie syndroom gesteld?

Verhaal en onderzoek

Op grond van het verhaal van een kind waarbij er een probleem is van te weinig beweeglijkheid of toegenomen beweeglijk kan worden vermoed dat er sprake is van een ziekte van de zogenaamde diepe basale kernen in de hersenen. Verschillende ziektes kunnen soortgelijke beelden geven. Zonder ander onderzoek zal het meestal niet mogelijk zijn om meteen deze diagnose te vermoeden, tenzij er nog meerdere familieleden zijn waarbij deze diagnose al gesteld is.

Vaak wordt deze diagnose in het begin ook gemist en krijgen kinderen de diagnose cerebrale parese. Wanneer de klachten geleidelijk aan toenemen, wordt duidelijk dat er gedacht moet worden aan een andere diagnose. Ook kunnen stofwisselingsziektes zoals mitochondriële aandoening of aandoening zoals AADC deficiëntie of tyrosinehydroxylase deficiëntie of dopamine-responsieve dystonie veel lijken op het dopamine transporter deficiëntie syndroom.

MRI van de hersenen

In eerste instantie zal er vaak een scan van de hersenen gemaakt worden om te kijken wat er aan de hand is met de basale kernen. Bij kinderen met deze aandoening worden op deze MRI scan geen kenmerkende afwijkingen gezien.

Soms is te zien dat er iets te veel hersenvocht aanwezig is aan de voor- en zijkant van de hersenen, maar dat is iets wat bij veel verschillende aandoeningen aanwezig kan zijn en niet kenmerkend is voor deze aandoening. Ook kan de aanbeng van het geleidingslaagje rondom de zenuwen (de myelinisatie) achterlopen bij wat gebruikelijk is op kinderleeftijd. Ook dit is niet kenmerkend.

Bloedonderzoek

Bloedonderzoek laat in de regel geen bijzonderheden zien en is niet behulpzaam voor het stellen van de diagnose. Bij een deel van de kinderen is het prolactine gehalte in het bloed verhoogd, maar dit is niet een bepaling die vaak aangevraagd wordt.

Wanneer kinderen een langdurige aanval van dystonie hebben gehad, kan dit zorgen voor een verhoogde waarde van het spierenzym CK in het bloed.

Stofwisselingsonderzoek

Bij kinderen met een aandoening van de basale kernen wordt ook vaak onderzoek van bloed en urine verricht om te kijken of er sprake is van een stofwisselingsziekte. Bij een deel van de kinderen kan zo opgespoord worden dat er te veel homovanilleyzuur in de urine aanwezig is.

Ruggenprik

Een belangrijk onderzoek om deze diagnose te stellen is het onderzoek van het vocht wat rondom de hersenen en het ruggenmerg stroomt. Dit vocht, wat liquor genoemd wordt, wordt verkregen door middel van een ruggenprik. In dit vocht kunnen bepaalde boodschapperstoffen in de hersenen gemeten worden. Heel opvallend bij deze groep kinderen is dat zij een verhoogde waarde van het stofje homovanilleyzuur en een normale waarde van 5-hydroxyindolazijnzuur laten zien. Dit is heel kenmerkend voor deze aandoening.



DNA-onderzoek

Door middel van bloedonderzoek kunnen de foutjes in het SLC6A3-gen worden opgespoord.

DAT-Scan

Soms wordt er bij kinderen met een parkinsonisme een DAT-scan gezien. Hierop is te zien dat er geen DAT-activiteit te zien is in de basale kernen, maar juist wel in de hersendelen rondom deze basale kernen.

Hoe wordt het Dopamine transporter deficiëntie syndroom behandeld?

Geen genezing

Er bestaat geen behandeling die deze aandoening kan genezen. De behandeling is er op gericht om zo min mogelijk last te hebben van de symptomen veroorzaakt door deze aandoening.

Medicijnen

Er zijn diverse medicijnen gegeven aan kinderen met deze aandoening, maar meestal hebben deze weinig effect en/of te veel bijwerkingen. Het medicijn levodopa heeft meestal maar beperkt effect, de meeste kinderen verdragen alleen lage doseringen (2 mg/kg/dag) omdat ze anders te veel last krijgen van overbeweeglijkheid. Soms kan de combinatie van levodopa met een dopamineagonist (ropinerol, pramipexol) wel enig effect hebben, al blijft dat effect beperkt. Per kind zal bekeken moeten worden of de voordelen van de medicijnen opwegen tegen de nadelen ervan. Mogelijk hebben deze medicijnen wel meer effect wanneer ze vroeger in het ziektebeloop worden gegeven.

Andere medicijnen die geprobeerd zijn bij kinderen met deze aandoening zijn tetrabenazine en clonazepam, helaas met ook weinig effect.

Diep-brain-stimulation

Sommige kinderen met deze aandoening zijn behandeld met een soort pacemaker die een deeltje van de diepe basale kernen stimuleert. Helaas waren de resultaten hiervan ook teleurstellend.

Status dystonicus

Een aanval van dystonie in het hele lichaam kan behandeld worden met het medicijn clonazepam (rivotril®).

Fysiotherapie

Een fysiotherapeut kan adviezen geven hoe kinderen zo goed mogelijk kunnen bewegen. Door regelmatig te bewegen wordt geprobeerd te voorkomen dat gewrichten in een bepaalde stand gaan vast groeien.

Ergotherapie

Een ergotherapeut kan adviezen geven hoe kinderen zo veel mogelijk alle activiteiten op een dag (aankleden, eten, spelen, bewegen) kunnen uitvoeren. Vaak kunnen hulpmiddelen hierbij behulpzaam zijn. De ergotherapeut weet welke hulpmiddelen er zijn en advies geven welke hulpmiddelen het beste gebruikt kunnen worden.



Logopedie

Een logopediste kan adviezen geven wanneer er problemen zijn met drinken en met eten. Vaak is praten voor deze kinderen erg moeilijk door hun problemen met bewegen, terwijl kinderen in hun hoofd wel de woorden kunnen vormen. De logopediste kan advies geven over andere manieren van communiceren bijvoorbeeld met plaatjes, met gebaren of met een spraakcomputer zoals een My Toby ® die werkt door middel van aanwijzen van letters met de ogen.

Revalidatiearts

Een revalidatiearts coördineert de verschillende behandelingen en geeft ook advies over hulpmiddelen zoals bijvoorbeeld het gebruik van een elektrische rolstoel. Kinderen kunnen therapie krijgen op een revalidatiecentrum vaak al vanaf de peuterleeftijd. Ook is er vaak mogelijkheid om naar een school toe te gaan die verbonden is aan het revalidatiecentrum.

Reflux

Veel kinderen met deze aandoening hebben last van terugstromend zuur vanuit de maag naar de slokdarm (reflux). Er zijn medicijnen die er voor kunnen zorgen dat kinderen minder last hebben van reflux, zoals ranitidine of (es) omeprazol. Indien medicijnen onvoldoende effect hebben, dan is soms een operatie nodig waarbij een chirurg de ingang van de maag nauwer maakt zodat het zuur minder gemakkelijk terug kan stromen (Nissen-operatie).

Verstopping

Vezelrijke voeding en veel drinken zijn belangrijk om verstopping van de darmen te voorkomen. Ook bewegen is belangrijk, maar dit is lastig voor kinderen met deze aandoening. Vaak zijn medicijnen nodig om er voor te zorgen dat kinderen geen last krijgen van verstopping, het meest gebruikte medicijn hiervoor is macrogol. Dit maakt de ontlasting soepeler en stimuleert de darmwerking.

Kwijlen

Kwijlen kan heel vervelend zijn voor kinderen. Ook hiervoor bestaan medicijnen zoals glycopyrronium. Ook kan gewerkt worden met botuline toxine injecties in een van de speekselklieren. Per kind zal gekeken moeten worden wat de beste behandeling is.

Antibiotica

Wanneer kinderen vaak last hebben van terugkerende longontstekingen, dan kan het dagelijks of een aantal dagen per week gebruiken van een lage dosering antibiotica helpen om deze longontstekingen te voorkomen.

Melatonine

Wanneer kinderen moeite hebben met inslapen, dan kan het medicijn melatonine helpen om gemakkelijker te kunnen inslapen. Soms helpt dit ook om een beter slaapritme te krijgen en zodoende ook beter te kunnen doorslapen.

Orthopeed

Indien er een verkromming van de wervelkolom ontstaat, zal een orthopeed bekijken of hiervoor een behandeling nodig is en welke behandeling dan het beste is. Soms wordt gekozen voor een korset een andere keer voor een operatie waarbij de wervels worden vastgezet.



Begeleiding

Begeleiding van kinderen en hun ouders met deze aandoening is heel belangrijk. Vaak kunnen een maatschappelijk werkende of een psycholoog kinderen en ouders helpen indien ze daar behoefte aan hebben.

Contact met andere ouders

Door het plaatsen van een oproepje op het forum van deze site kunt u proberen in contact te komen met andere kinderen en hun ouders die ook een dopamine transporter deficiëntie hebben.

Wat betekent het hebben van het Dopamine transporter deficiëntie syndroom Voor de toekomst?

Geleidelijk toenemen van de klachten

Met het ouder worden nemen de klachten geleidelijk aan toe.

Afhankelijk van anderen

De meeste kinderen blijven tijdens hun leven afhankelijk van de hulp van anderen om te kunnen functioneren. Wel bestaan er steeds meer (computer) gestuurde hulpmiddelen waardoor kinderen toch in staat zijn om zelf bepaalde activiteiten uit te voeren.

Levensverwachting

Omdat dit een aandoening is die nog maar kort bekend is, is niet zo goed bekend hoe de levensverwachting van kinderen met deze aandoening is. De levensverwachting kan verkort zijn door complicaties als een terugkerende longontstekingen.

Hebben broertjes en zusjes ook een verhoogde kans om deze aandoening te krijgen?

Het dopamine transporter deficiëntie syndroom is een erfelijke aandoening die op zogenaamd autosomaal recessieve manier overerft. Vaak zijn beide ouders drager van een foutje op het erfelijk materiaal. Broertjes en zusjes hebben dan tot 25% kans om zelf ook last te krijgen van deze aandoening. De mate van ernst kan wel verschillen tussen broertjes en zusjes, dat valt van te voren niet te voorspellen.

Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

Prenatale diagnostiek

Wanneer het foutje in het erfelijk materiaal wat de oorzaak is van het ontstaan van het dopamine transporter deficiëntie syndroom bekend is, dan is het mogelijk om door middel van een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie bij een nieuwe zwangerschap te kijken of dit kindje ook het dopamine transporter deficiëntie syndroom zal hebben.



Referenties

1. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: an observational cohort and experimental study.

Kurian MA, Li Y, Zhen J, Meyer E, Hai N, Christen HJ, Hoffmann GF, Jardine P, von Moers A, Mordekar SR, O'Callaghan F, Wassmer E, Wraige E, Dietrich C, Lewis T, Hyland K, Heales S Jr, Sanger T, Gissen P, Assmann BE, Reith ME, Maher ER.

Lancet Neurol. 2011;10:54-62

2. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia.

Kurian MA, Zhen J, Cheng SY, Li Y, Mordekar SR, Jardine P, Morgan NV, Meyer E, Tee L, Pasha S, Wassmer E, Heales SJ, Gissen P, Reith ME, Maher ER.

J Clin Invest. 2009;119:1595-603

Auteur: JH Schieving

Laatst bijgewerkt: 15 oktober 2013