

Het Sanfilippo syndroom type C in Nederland

Het Sanfilippo syndroom

Het Sanfilippo syndroom (Mucopolysaccharidose type III, ook afgekort als MPS III) is een van de meer dan 40 verschillende lysosomale stapelingsziekten. Er zijn 4 typen van het Sanfilippo syndroom, type A, B, C en D. Type A komt veruit het meest voor. Patiënten met het Sanfilippo syndroom missen één enzym dat nodig is bij de afbraak van bepaalde stoffen in de lysosomen. Lysosomen zijn onderdelen van de cellen in het lichaam waarin allerlei bouwstoffen van het eigen lichaam die niet meer nodig zijn kunnen worden afgebroken. De stoffen die bij het Sanfilippo syndroom niet kunnen worden afgebroken zijn de mucopolysacchariden (een soort 'slijmerige' suikerketens) die vooral aan de buitenkant van bindweefselcellen (cellen in pezen, gewrichten, en huid), maar verder ook in andere cellen van het lichaam voorkomen. Omdat deze stoffen niet afgebroken kunnen worden stapelen ze zich op in verschillende weefsels in het lichaam waardoor uiteindelijk een progressieve ziekte ontstaat.

Het Sanfilippo syndroom is de meest voorkomende vorm van alle mucopolysaccharidosen, maar komt in Nederland toch slechts voor bij ongeveer 2 op de 100.000 levend geboren. Dat wil zeggen dat er gemiddeld elk jaar in Nederland 2 kinderen met het Sanfilippo syndroom worden geboren. Het is dus een zeer zeldzame aandoening. Deze zeldzaamheid heeft ertoe geleid dat er tot op heden relatief weinig bekend is over het beloop van de ziekte. Dit leidt tot verschillende problemen. Allereerst wordt de diagnose vaak pas laat gesteld. Dit is niet alleen frustrerend voor ouders die veelal te maken hebben met onbegrepen gedragsproblemen en ontwikkelingsproblemen bij hun kind, maar het leidt er soms ook toe dat zij te laat op de hoogte zijn van de herhalingskans en de mogelijkheid van prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). Er zijn dan ook verschillende families met meerdere aangedane kinderen. Verder is heel precieze kennis over de ziekte van het grootste belang om ouders, school, artsen en iedereen die met de patiënten te maken hebben goed te kunnen voorlichten over welke klachten er kunnen ontstaan en wat de beste mogelijkheden zijn voor behandeling en begeleiding. Momenteel bestaat er helaas nog geen echte oorzakelijke behandeling voor het Sanfilippo syndroom. Wel worden op verschillende plaatsen in de wereld nieuwe behandelingsmogelijkheden onderzocht.

Onderzoek naar het Sanfilippo syndroom type C in Nederland

Met als doel de kennis over het beloop van het Sanfilippo syndroom type C te vergroten, werden in de periode van februari 2004 t/m augustus 2006 alle Nederlandse Sanfilippo type C patiënten onderzocht. Het onderzoek vond overwegend plaats op de polikliniek metabole ziekten van het Emma kinderziekenhuis/AMC in Amsterdam.

Het beloop van het Sanfilippo syndroom type C werd bestudeerd om een beter beeld te krijgen van de verschijnselen. Wij hadden hier vijf redenen voor:

1. Het duurt vaak lang voordat de diagnose Sanfilippo syndroom wordt gesteld. Door een beter beeld te krijgen van de eerste verschijnselen van de ziekte hopen we hier in de toekomst verbetering in te brengen, doordat wij de gegevens hierover zullen verspreiden onder alle kinderartsen in Nederland.
2. Door meer kennis over de ziekte te krijgen hopen wij ouders beter te kunnen informeren over de toekomstige problemen, maar ook over toekomstige goede momenten van hun kind met deze ziekte.
3. Door meer te weten over de verschijnselen en het beloop van de ziekte, hopen wij iedereen die bij de begeleiding en behandeling betrokken is te kunnen informeren om alles zo goed mogelijk te kunnen laten verlopen.

4. Om in de toekomst de effecten van een eventuele behandeling goed te kunnen beoordelen is het belangrijk om te weten hoe het beloop van de ziekte is bij patiënten die nog niet behandeld zijn.
5. Er werd gestart met Sanfilippo type C omdat bij start van de studie de erfelijke fout die ten grondslag ligt aan dit type nog niet was geïdentificeerd. Het verzamelen van erfelijk materiaal (DNA) van de Nederlandse patiënten zou heel belangrijk kunnen zijn voor het opsporen van het gen (de erfelijke informatie) voor deze ziekte.

Korte samenvatting van de resultaten

In Nederland is in totaal bij 29 patiënten ooit de diagnose Sanfilippo syndroom type C gesteld. Van deze 29 patiënten waren er op het moment dat het onderzoek startte nog 13 in leven. De leeftijd van deze levende patiënten varieerde tussen de 3 en de 48 jaar. Voor het onderzoek werden alle gegevens die wij konden krijgen van zowel de overleden als van de levende patiënten gebruikt. Twaalf van de 13 levende kinderen werden door ons gezien en lichamelijk onderzocht. Verder werden aan alle ouders of verzorgende uitgebreide vragenlijsten meegegeven. De zwangerschap, bevalling en eerste levensmaanden verliepen vrijwel altijd zonder problemen. Alle patiënten leerden lopen, hoewel soms wel wat laat. De ontwikkeling van het spreken kwam meestal laat op gang. De helft van de kinderen liet aanvankelijk een normale spraakontwikkeling zien.

De eerste tekenen van de ziekte werden meestal door de ouders opgemerkt tussen de leeftijd van 1 en 6 jaar met een gemiddelde van 3,5 jaar. Bij 2 patiënten was echter sprake van een milde vorm. Bij deze twee zussen werden de eerste tekenen van de ziekte pas rond de leeftijd van 30 jaar gezien!

Vaak bestonden de eerste klachten uit een vertraging van de geestelijke ontwikkeling en/of gedragsproblemen. Ook was meestal sprake van luchtweginfecties en van gehoorproblemen.

Gedrags- en slaapproblemen kwamen zeer veel voor. Gedragsproblemen werden vaak door ouders als het belangrijkste probleem van het Sanfilippo syndroom gezien. Gedragsproblemen bestonden uit druk, rusteloos, onvoorspelbaar en soms agressief gedrag en begonnen meestal tussen de leeftijd van 3 en 5 jaar.

Van slaapproblemen was sprake bij 86% van de patiënten. De slaapproblemen bestonden vooral uit inslaapproblemen, vaak wakker worden gedurende de nacht en vroeg ontwaken.

Diarree was een probleem bij 80% van de patiënten. Bij een deel was sprake van periodes van diarree, terwijl bij anderen sprake was van continu dunne ontlasting. Uiterlijke kenmerken passend bij de mucopolysaccharidosen werden bij alle patiënten gevonden. Deze waren echter vaak zeer subtiel en veel minder duidelijk dan bij een aantal andere mucopolysaccharidosen, zoals de ziekte van Hurler. Epileptische aanvallen kwamen alleen voor bij oudere patiënten en konden vaak goed worden behandeld met medicatie.

In het beloop van de ziekte werden grote verschillen gezien, zowel in de achteruitgang van verstandelijke vermogens, als in de verslechtering van de motorische vaardigheden, zoals lopen. De leeftijd waarop verslechtering van spraak en lopen begon kon sterk variëren, ook binnen families. Daarnaast werden ook grote verschillen gezien in de snelheid van achteruitgang.

De meeste kinderen met deze ziekte verloren het vermogen tot spreken rond de leeftijd van 15 jaar, terwijl ze allemaal konden blijven lopen tot de leeftijd van 20 jaar. Sommige patiënten waren vroeg in de twintig niet meer in staat te lopen, terwijl anderen nog konden lopen als ze 30 jaar waren.

De patiënten die overleden waren, overleden tussen de leeftijd van 25 en 48 jaar, met een gemiddelde van 34 jaar.

Van alle kinderen en volwassenen hebben wij bloed of huidbiopten mogen afnemen om ons te helpen bij de zoektocht naar de erfelijke fout die de oorzaak is van het Sanfilippo syndroom type C. Dit onderzoek werd uitgevoerd in een samenwerking met Praag, Montreal, Rotterdam, Nijmegen, Leiden en Amsterdam. In 2006 is het inderdaad gelukt het gen dat de code bevat voor het enzym dat niet werkt bij Sanfilippo type C op te sporen, o.a. gebruik makend van materiaal van Nederlandse kinderen met deze ziekte! Dit is voor de toekomst heel belangrijk om betere prenatale diagnostiek te kunnen doen, om dragers in families op te kunnen sporen en om de ziekte beter te kunnen begrijpen.

Toekomst

Deze studie naar het beloop van Sanfilippo type C heeft geleid tot een belangrijke toename van de kennis over dit ziektebeeld. Wij zijn de patiënten en families die dit mogelijk hebben gemaakt daarvoor heel erg dankbaar. De studie is een goede voorbereiding op een veel uitgebreider onderzoek naar alle typen van het Sanfilippo syndroom in Nederland. De kennis die daarbij kan worden verkregen is nodig om een betere zorg te kunnen verlenen en leidt hopelijk in de toekomst tot een verbetering van de begeleiding van patiënten en families van patiënten met het Sanfilippo syndroom. Tot slot hopen wij ook met ons onderzoek in de verdere toekomst de kansen op een echt goede behandeling te kunnen vergroten.

Drs. Marlies Valstar, arts-onderzoeker en Prof.Dr. Frits Wijburg, kinderarts metabole ziekten, Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

Het onderzoek naar het Sanfilippo syndroom type C in Nederland was alleen mogelijk dankzij een uitstekende samenwerking met een groot aantal metabole kinderartsen, kinderneurologen, klinisch genetici, artsen voor verstandelijk gehandicapten, en laboratorium specialisten. Hun namen vindt u op: www.sanfilippo.nl