

101. LCHADD en MTP-deficiëntie

Synoniemen:

Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency
Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
Langeketen-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase deficiëntie
LCHAD deficiency/-deficiëntie
LCHADD
(Mitochondrial) trifunctional protein deficiency/-deficiëntie
TFP deficiency
Mitochondriële trifunctionele eiwitdeficiëntie
MTP deficiency/-deficiëntie

Meest gebruikte naam

LCHAD deficiëntie en MTP-deficiëntie

Inleiding

LCHAD- en MTP-deficiëntie 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. 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. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Vetzuuroxidatiestoornissen

LCHAD- en MTP-deficiëntie zijn zogenoemde 'vetzuuroxidatiestoornissen', stoornissen in de verbranding van vetten uit het voedsel en uit de vetvoorraden in het lichaam. Vetten zijn opgebouwd uit vetzuren en glycerol. De vetverbranding is een proces waarbij de vetten in verschillende kleine stapjes worden afgebroken en omgezet in energie.

De eerste vetzuuroxidatiestoornissen werden ontdekt in de jaren '70 van de vorige eeuw. LCHADD is pas in 1983 voor het eerst beschreven. De ziekte is dus een nieuwkomer op het gebied van stofwisselingsziekten. LCHAD- en MTP-deficiëntie horen bij dezelfde groep stofwisselingsziekten als de bekendere VLCADD en hebben ook deels vergelijkbare symptomen.

Mitochondriën

Je lichaam heeft energie nodig voor alles wat je doet: voor bewegen, denken en het laten kloppen van je hart. Je lichaam haalt energie uit voedingsstoffen die we eten en opslaan, zoals koolhydraten, vetten en eiwitten. Deze stoffen kunnen niet direct gebruikt worden als energie, maar moeten eerst worden omgezet in een energievorm die de lichaamscellen wel kan gebruiken. Die energievorm heet ATP en wordt gemaakt in de energiecentrales van je cellen: de mitochondriën. In de mitochondriën worden de door het lichaam opgenomen voedingsstoffen afgebroken en wordt er uit de voedingsstoffen energie vrijgemaakt en opgeslagen als ATP. Er zijn verschillende

enzymen die helpen met het afbreken van de verschillende soorten voedingsstoffen. De mitochondriën halen eerst energie uit suikers (koolhydraten) in het bloed. Deze suikers zijn opgenomen uit de voeding. Als de suikers uit het bloed opraken, worden de suikervoorraden in de spieren en lever gebruikt. Pas wanneer deze suikervoorraden op zijn, schakelen de mitochondriën over op de verbranding van vetten. Dit is bijvoorbeeld nodig bij lang vasten ('s nachts) of langdurige inspanning, zoals bijvoorbeeld tijdens sporten.

Vetzuuroxidatie

De verbranding van vetzuren in de mitochondriën wordt 'vetzuuroxidatie' genoemd (oxideren betekent verbranden). Om energie uit vetzuren te kunnen halen, zijn er in de mitochondriën twee stappen nodig: de vetzuren moeten eerst het mitochondrion binnenkomen en daarna moeten ze worden afgebroken, zodat de energie kan worden vrijgemaakt en er ATP kan worden gemaakt.

In de eerste stap is carnitine een belangrijke stof. Carnitine kan worden beschouwd als een soort gids die de langeketenvetzuren helpt om het mitochondrion binnen te komen. Verschillende enzymen koppelen de langeketenvetzuren aan carnitine en ontkoppelen ze weer als ze in het mitochondrion zijn. Eenmaal in het mitochondrion worden er, met behulp van enzymen, telkens kleine stukjes van de vetzuren afgebroken. Omdat niet alle vetzuren even groot zijn, zijn er binnen het mitochondrion verschillende enzymen voor het afbreken van korte, middellange of lange vetzuurketens. Via de citroenzuurcyclus en de ademhalingsketen wordt de energie uit deze kleine stukjes vrijgemaakt en opgeslagen als ATP, de energievorm die de lichaamscellen kunnen gebruiken.

Vetzuuroxidatiestoornis

Wanneer een van deze enzymen niet goed werkt of onvoldoende aanwezig is, kan het afbreken van vetzuren en het omzetten in energie niet meer voldoende plaatsvinden. Het gevolg is een vetzuuroxidatiestoornis. Doordat de vetzuren onvoldoende kunnen worden omgezet in energie, kan er een energietekort voor de cellen ontstaan. Ook kunnen tussenproducten van de afbraak van vetzuren zich ophopen in het lichaam.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij LCHAD- en MTP-deficiëntie werken de enzymen in het MTP-eiwit allemaal of gedeeltelijk niet goed. MTP staat voor 'mitochondrial trifunctional protein'. Dit is een groot eiwit dat bestaat uit drie verschillende enzymen. 'Trifunctional' betekent 'drievoudige werking'. Bij MTP-deficiëntie werken alle drie de enzymen in het eiwit niet of minder goed. Een van de enzymen van het MTP-eiwit is LCHAD. LCHAD staat voor 'long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase'. Bij LCHAD-deficiëntie werkt dit enzym onvoldoende. De andere enzymen van het MTP-eiwit werken nog wel voldoende.

Zeldzaamheid

LCHAD is een zeldzame stofwisselingsziekte. In België komt de ziekte bij ongeveer 1 op de 300.000 mensen voor. Wereldwijd komt de ziekte bij ongeveer 1 op de 250.000 mensen voor en rond de Oostzee nog iets vaker, bij 1 op de 120.000 en in de provincie Pommeren zelfs bij 1 op de 20.000.

Symptomen

Hoewel de eerste symptomen zich meestal voordoen op jonge leeftijd, is er veel variatie in de ernst van de symptomen. Sommige kinderen krijgen vlak na de geboorte al klachten van suf worden en slecht drinken, lage bloedsuikers, en spierafbraak en/of hartproblemen. Het hart kan vergroot zijn, slecht samentrekken of onregelmatig kloppen. Een klein deel van de kinderen met LCHAD- of MTP-deficiëntie overlijdt daardoor op jonge leeftijd. Andere kinderen met LCHAD- of MTP-deficiëntie krijgen bijvoorbeeld vooral klachten bij te lang niets eten (bijvoorbeeld door braken) of bij koorts of inspanning (wanneer het lichaam veel energie nodig heeft). Meestal gaat het dan om spierklachten. De klachten kunnen erg verschillen, van lichte spierpijn tot zeer ernstige spierklachten, veroorzaakt door afbraak van spiercellen (rhabdomyolyse). Wanneer veel spiercellen kapotgaan, komen de afbraakproducten hiervan in de bloedbaan terecht en kunnen via de nieren ook in de urine terechtkomen. De urine wordt dan rood, of zelfs colakleurig. Als dit in grote hoeveelheden gebeurt, kunnen de nieren hierdoor beschadigen.

Sommige patiënten hebben last van epilepsie, concentratiestoornissen en/of leerproblemen. Dit wordt niet direct door de problemen in de vetzuurverbranding veroorzaakt, maar is vaak het gevolg van lage bloedsuikers (hypoglykemie) tijdens een onregelde periode, vaak in het eerste levensjaar. Hersencellen zijn erg gevoelig voor energietekort (veroorzaakt door de lage bloedsuikers) en kunnen als gevolg van een lage bloedsuiker schade oplopen.

Bij LCHAD- en MTP-deficiëntie kunnen ook cellen van het netvlies en zenuwcellen beschadigen. Dit komt bij andere langeketenvetzuuroxidatiestoornissen, zoals bijvoorbeeld VLCADD, niet voor. Schade aan het netvlies (retinopathie) kan leiden tot slechtziendheid. Beschadiging van de zenuwcellen (neuropathie) kan leiden tot zwakkere spieren en/of een verminderd gevoel in de huid. Van de andere organen heeft de lever vaak het meeste te lijden onder de gevolgen van LCHADD. De lever kan vergroot zijn.

Diagnose

De symptomen van LCHAD- en MTP-deficiëntie lijken erg op die van andere vetzuuroxidatiestoornissen, zoals VLCADD. Met name afwijkende acylcarnitines (dit zijn de vetzuren die zijn gekoppeld aan het carnitine, de gids voor vetzuren om het mitochondrion binnen te komen) in het bloed, maar soms ook de aanwezigheid van bepaalde stoffen in de urine, kunnen voor artsen een aanwijzing zijn dat het om LCHAD- of MTP-deficiëntie gaat. Voor een definitieve diagnose is enzym- en DNA-onderzoek nodig. De enzymactiviteit wordt dan gemeten in de witte bloedcellen en in de huidcellen. Ook wordt er in het DNA gekeken of er sprake is van een mutatie die de oorzaak kan zijn van de LCHAD- of MTP-deficiëntie.

Het is bijna altijd mogelijk om binnen een aantal weken met zekerheid vast te stellen of uit te sluiten of een kind een (langeketen-)vetzuuroxidatiestoornis heeft. Als er meer kinderen in het gezin zijn, worden zij meestal ook onderzocht. In het erfelijk materiaal van de ouders kan worden onderzocht of zij drager zijn van de mutatie die bij hun kind de ziekte heeft veroorzaakt.

Behandeling

LCHAD- en MTP-deficiëntie zijn, net als alle stofwisselingsziekten, niet te genezen. Wel is de ziekte te behandelen met een dieet, waarmee wordt geprobeerd klachten en onregeling te voorkómen. De mate van klachten en hoe snel de klachten

verergeren is per patiënt verschillend en wordt mogelijk vertraagd door voorzorgsmaatregelen en/of een aangepast dieet. Een aangepast dieet kan bestaan uit een beperking van langeketenvetzuren in de voeding en een toevoeging van middellangeketenvetzuren, zogenaamde MCT's. Het is voor iedereen met een vetzuuroxidatiestoornis belangrijk dat ze niet te lang niets eten of drinken. Er wordt daarom een 'maximale vastentijd' afgesproken met de arts. Dit is de maximale tijd dat er tussen twee eet- en/of drinkmomenten mag zitten. De maximale vastentijd is vooral afhankelijk van de leeftijd.

Wanneer een kind ziek is en koorts heeft, waardoor het lichaam veel energie nodig heeft, wordt de maximale vastentijd minstens gehalveerd. Dit betekent dat het kind twee keer zo vaak of vaker iets moet eten of drinken. Daarbij kan eventueel gebruik worden gemaakt van extra inname van koolhydraten in de vorm van dextrine maltose. Wanneer dit niet lukt, is het belangrijk naar het ziekenhuis te gaan, zodat er bijvoorbeeld extra voedingsstoffen kunnen worden gegeven met sondevoeding of via een glucose-infuus.

Erfelijkheid

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kan genezen. Het betekent meestal dat de ouders van tevoren niet 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, niet goed, of onvoldoende aangemaakt.

Autosomaal recessief

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslachtsbepalend 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. Dit gebeurt bij een 'gezonde drager' die de ziekte dus niet zal krijgen. Er zijn dus twee afwijkende genen nodig om de ziekte te krijgen. 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% kans (3 op 4) 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 of haar DNA.

Moeders, die het afwijkende gen dus wel bij zich moeten dragen, kunnen tijdens de zwangerschap van een kind met LCHADD of MTP-deficiëntie het zogenaamde HELLP- en AFLP-syndroom ontwikkelen. HELLP staat voor Haemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelets en betekent hemolyse (bloedafbraak), verhoogde leverenzymen, en weinig bloedplaatjes. AFLP staat voor Acute Fatty Liver of

Pregnancy en betekent acute leververvetting tijdens de zwangerschap. Deze soms ernstige aandoeningen van de moeder tijdens de zwangerschap, gekenmerkt door stollingsafwijkingen en leverfunctiestoornissen, verdwijnen weer na de geboorte.