

103. HMG-CoA-lyasedeficiëntie

Synoniemen:

HMG-CoA-lyase deficiency
Hydroxymethylglutaric aciduria / Hydroxymethylglutaarzuuracidurie
3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency / deficiëntie
3-OH 3-CH3 glutaric aciduria
HMGCLD
HMGCL deficiency
HL deficiency
3HMG

Meest gebruikte naam:
HMG-CoA-lyase

Inleiding

HMG-CoA-lyasedeficiëntie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. 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. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Mitochondriën

Je lichaam heeft energie nodig voor alles wat je doet: voor bewegen, denken en het laten kloppen van je hart. Die energie haalt het uit eten, of uit opgeslagen voorraden in spieren en vet. Maar 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 voorraden in de spieren aangesproken. Pas daarna schakelen de mitochondriën over op de verbranding van vetten. Vetten zijn in feite de energievoorraad voor noodgevallen. Al die verschillende vormen van energieproductie worden geregeld door specifieke enzymen.

Vetten

De verbranding van vetten in de mitochondriën wordt 'vetzuuroxidatie' genoemd (oxideren is in feite een moeilijk woord voor verbranden). Om energie uit vetten te kunnen halen, zijn er in de mitochondriën twee stappen nodig: de vetten moeten allereerst het mitochondrion binnenkomen en daarna moeten ze afgebroken worden. Bij die laatste stap wordt ATP gemaakt.

Voor beide stappen zijn meerdere enzymen nodig. In de eerste stap is carnitine een belangrijke stof. Carnitine kan worden beschouwd als een soort gids die de vetzuren nodig hebben om het mitochondrion binnen te komen. Verschillende enzymen koppelen de vetzuren aan carnitine en ontkoppelen ze weer als ze op hun plaats zijn.

Het daadwerkelijke afbreken van de vetzuren in het mitochondrion gebeurt ook weer in verschillende stappen. Omdat niet alle vetten gelijk zijn, zijn er binnen het mitochondrion verschillende enzymen voor het afbreken van korte, middellange of lange vetzuurketens.

Met al deze enzymen kan iets mis zijn (ze ontbreken of werken niet goed). Het gevolg is een vetzuuroxidatiestoornis. Patiënten met een vetzuuroxidatiestoornis kunnen te maken krijgen met ernstige energietekorten, waardoor de hersenen of andere organen beschadigd kunnen raken. Ook kunnen tussenproducten in de vetafbraak zich ophopen in het lichaam, bijvoorbeeld als vetdruppeltjes.

Eiwitten en aminozuren

Eiwitten zitten bijvoorbeeld in vlees, maar ook in brood, groenten en fruit. Ze worden op allerlei plaatsen in het lichaam gebruikt. Allereerst zijn ze een bouwstof voor spieren en geven ze stevigheid aan de huid en de botten. Veel eiwitten zijn betrokken bij de opname en verwerking van andere stoffen in het lichaam. Hormonen zijn gemaakt van eiwitten, net als antistoffen, die door het immuunsysteem worden gemaakt om virussen en bacteriën op te ruimen.

Voor al die verschillende functies zijn verschillende eiwitten nodig. Die krijgen we niet allemaal kant en klaar binnen via de voeding. In ons lichaam worden de eiwitten die we eten eerst afgebroken. Daarna maakt het lichaam er precies die eiwitten van die het nodig heeft.

Dat kan het omdat alle verschillende eiwitten zijn opgebouwd uit een beperkt aantal bouwstenen, de aminozuren. Je zou eiwitten kunnen vergelijken met kralenkettingen. Er zijn twintig verschillende soorten kralen (de aminozuren), waarmee je bijna oneindig veel verschillende kettingen kunt rijgen. De meeste eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

Het defecte of ontbrekende enzym bij HMG-CoA-lyasedeficiëntie

Patiënten met deze ziekte hebben een defect in het enzym HMG-CoA-lyase. Daardoor kunnen hun lichaamcellen de stof 3-hydroxy-3methylglutaryl-CoA niet goed verwerken. De afbraak van deze stof speelt een rol bij de vetverbranding en bij de vorming van cholesterol. De stof wordt gevormd uit het aminozuur leucine. Een ander effect is dat het lichaam tijdens vasten niet goed zogenaamde ketonlichamen kan maken. De ketonlichamen, die uit vet worden gemaakt, zijn belangrijk als extra energiebron tijdens vasten.

Zeldzaamheid

HMG-CoA-lyasedeficiëntie is een zeer zeldzame ziekte, waarvan slechts een honderdtal patiënten op de wereld bekend zijn. Het is onbekend hoe vaak de ziekte in België voorkomt.

Symptomen

De meeste patiënten krijgen hun eerste ziekteverschijnselen als ze tussen de drie en elf maanden oud zijn, maar het is ook mogelijk dat ze al in de eerste dagen van hun leven ziek worden.

Vaak zijn de eerste symptomen braken en slecht eten. De kinderen zijn vaak suf en slap, zien bleek en zijn uitgedroogd. De symptomen kunnen snel verergeren tot een coma. Vaak hebben de patiëntjes levensbedreigend lage bloedsuikers en verzuring van het bloed doordat zij afvalstoffen niet goed kunnen afvoeren. Bij sommige

patiëntjes loopt deze eerste aanval van de ziekte fataal af. Anderen herstellen na de juiste maatregelen in het ziekenhuis. De aanvallen worden veroorzaakt doordat een patiëntje te weinig suiker en te veel aan bepaalde zuren in het bloed heeft, vaak doordat het langere tijd niet of te weinig heeft gegeten.

Ouders die weten dat hun kindje HMG-CoA-lyasedeficiëntie heeft, kunnen de aanvallen voorkomen door het regelmatig te voeden. Dergelijke aanvallen of crises kunnen desondanks terugkeren als de patiëntjes ziek zijn door koorts of een infectie, waardoor ze minder eten. De crises kunnen hersenschade veroorzaken, waardoor patiënten een achterstand in hun verstandelijke ontwikkeling kunnen hebben. Patiënten die met een behandeling de lage bloedsuikers en verzuring van het bloed kunnen voorkomen, ontwikkelen zich over het algemeen normaal.

Diagnose

De diagnose HMG-CoA-lyasedeficiëntie kan gesteld worden met laboratoriumonderzoek. Het enzymdefect kan worden aangetoond in bloedcellen, huidcellen of levercellen. Het is mogelijk om het enzymdefect aan te tonen in cellen uit het vruchtwater van een zwangere vrouw. Wanneer eerder in een gezin een kind met HMG-CoA-lyase is geboren, kan dit prenatale onderzoek worden aangeboden om vast te stellen of een volgend kind de ziekte ook heeft.

Behandeling

HMG-CoA-lyasedeficiëntie is, net als alle stofwisselingsziekten, niet te genezen. Wel is het mogelijk om met een behandeling de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te voorkomen.

De behandeling bestaat voornamelijk uit het voorkomen dat de patiënt langere tijd niets eet. Voedingen moeten regelmatig worden gegeven. Dat kan betekenen dat de patiënt daar 's nachts voor gewekt moet worden. Daarnaast worden vaak wat aanpassingen in het dieet gedaan. De patiënten zijn gebaat bij koolhydraatrijke voeding en moeten oppassen met vet en eiwitten (met name het aminozuur leucine). Door ziekte of koorts kan het voorkomen dat een patiënt niet voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt. Daardoor kunnen de bloedsuikers gevaarlijk laag worden en kan het kind te veel ammoniak in het bloed krijgen. Dit leidt vaak tot een acute situatie met sufheid en coma, waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk is. Daar krijgen de patiëntjes dan vaak een infuus met glucose en vloeistof om er weer bovenop te komen. Soms is ook een bloedtransfusie of nierdialyse noodzakelijk om de giftige stoffen zo snel mogelijk uit het lichaam van de patiënt te verwijderen. Hoewel de ziekte heel zeldzaam is, worden pasgeborenen met HMG-CoA-lyasedeficiëntie sinds kort opgespoord via de hielprik. Omdat ze dan de diagnose hebben voordat er crises hebben plaatsgevonden, is de kans dat zij zich normaal kunnen ontwikkelen groot.

Erfelijkheid

Zie "Erfelijkheid van stofwisselingsziekten"