

## **17. Carbamoylfosfaatsynthetase 1 / hyperammoniëmie (CPS)**

### **Synoniemen:**

Carbamoyl phosphate synthetase deficiency / deficiëntie  
Carbamoylfosfaatsynthetase 1-deficiëntie  
CPS deficiency / deficiëntie  
Hyperammonemie veroorzaakt door CPS deficiëntie  
CPS1-deficiëntie

Meest gebruikte naam:  
Hyperammoniëmie (CPS)

### **Inleiding**

Carbamoyl fosfaat synthase1 (CPS1) deficiëntie 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**

#### *Eiwitten en aminozuren*

In onze voeding kunnen we drie verschillende soorten voedingsstoffen onderscheiden: vetten, koolhydraten (suikers) en eiwitten. Er zijn een heleboel verschillende soorten eiwitten. Ze zitten bijvoorbeeld in vlees, melkproducten, brood en andere graanproducten, en peulvruchten.

Eiwitten 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.

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. Alle eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

#### *Ureumcyclus*

Ook aminozuren kunnen weer in kleinere onderdelen opgesplitst worden. Eén van die onderdelen is ammoniak. Op zichzelf is dat een giftige stof, maar als onderdeel van een aminozuur niet. We krijgen ammoniak binnen via voedsel, en soms via medicijnen. Ook wordt ammoniak gevormd in het lichaam zelf. Bacteriën in de darmen produceren het en in de cellen ontstaat ammoniak in verschillende reacties waarin aminozuren gemaakt of bewerkt worden. Ook is ammoniak een afvalproduct

van de spieren als die een zware inspanning leveren.

Alle ammoniak komt in het bloed terecht. Normaal gesproken wordt ammoniak door de lever uit het bloed verwijderd. Dat gebeurt in een serie van chemische reacties die de ureumcyclus wordt genoemd. Het schadelijke ammoniak wordt daarbij omgezet in het onschadelijke ureum. Een defect in één van de enzymen van de ureumcyclus, maakt dat dit opruimproces ergens stopt. De hoge ammoniakconcentraties in het bloed van patiënten met zo'n defect veroorzaken verschillende ziekteverschijnselen. Hoewel het bij elk van deze ziekten een ander enzym is dat niet werkt, lijken ze veel op elkaar wat betreft de symptomen.

*Het defecte of ontbrekende enzym*

Bij CPS deficiëntie ontbreekt het enzym carbamoyl fosfaat synthase<sup>1</sup>, waardoor de ureumcyclus niet meer werkt. Doordat de ontgifting van het lichaam dan verstoord is, ontstaan allerlei klachten.

*Zeldzaamheid*

CPS1 deficiëntie is een zeer zeldzame ziekte. Het is niet bekend hoe vaak de ziekte precies voorkomt, maar er zijn in Nederland slechts enkele patiënten bekend.

*Andere ureumcyclusdefecten*

Andere ureumcyclusdefecten kunnen dezelfde kenmerken als CPS1 deficiëntie. De namen van de andere ziekten in deze categorie zijn:

N-acetyl glutamaat synthetase (NAGS) deficiëntie

Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie

Argininosuccinaat synthetase deficiëntie

Argininosuccinaat lyase deficiëntie

Arginase deficiëntie

## **Symptomen**

De symptomen van de verschillende ureumcyclusdefecten vertonen zulke sterke overeenkomsten dat het niet mogelijk is om enkel op grond van de symptomen het ziektebeeld te benoemen. Tussen patiënten zijn er echter wel grote verschillen in de ernst van de symptomen. Ook is er onderscheid te maken tussen vroeg- en laat optredende varianten.

## **Neonataal optredende ureumcyclusdefecten**

Bij deze patiënten treden de eerste ziekteverschijnselen al op in de eerste dagen na de geboorte. Vaak komen ze met acute problemen op de neonatale intensive care afdeling terecht. Helaas overleven veel patiëntjes die eerste ontregeling niet.

Degenen die wel overleven, lopen bij elke algemene ziekte zoals zelfs ook verkoudheid het risico om opnieuw te ontregelen. Dan kunnen de hieronder beschreven symptomen voorkomen. Met een dieet kan de kans op ontregelingen worden verminderd (zie 'Behandeling').

## **Later optredende varianten**

Bij sommige patiënten treden de ziekteverschijnselen die horen bij een defect in de ureumcyclus, pas op na 'metabole stress', zoals een infectie of ziekte met koorts. Ook zij kunnen dan de hieronder beschreven symptomen vertonen. De behandeling met een dieet kan de kans op verdere ontregelingen verlagen.

## **Milde varianten van de ziekte**

Sommige patiënten met een ureumcyclusdefect hebben zulke milde verschijnselen dat ze met een dieet vrijwel geen klachten hebben.

## **Symptomen**

De volgende symptomen kunnen in meer of mindere mate voorkomen. Ook als de

patiënten behandeld worden, kan ziekte (koorts bij griep of na een vaccinaties) of spanning (verjaardag, Sinterklaas) de oorzaak zijn van een ontregeling, waarbij de symptomen van hun ziekte optreden.

#### *Gebrek aan eetlust*

Kenmerkend voor het begin van een ontregeling bij patiëntjes met een ureumcyclusdefect, is het verlies van eetlust. Vaak gaat dat gepaard met braken en de hieronder genoemde sufheid. In het algemeen hebben patiënten ook een afkeer van voedsel waar veel eiwit in zit. Dat kan leiden tot voedingsproblemen met spugen en voedsel weigeren, ondervoeding en een vertraagde groei.

#### *Sufheid*

Ontregelde patiënten zijn vaak slaperig en suf, willen niets en reageren nauwelijks op hun omgeving. Die sufheid kan overgaan in een coma en zonder behandeling zelfs leiden tot plotselinge dood. Andere patiënten kunnen juist weer reageren met prikkelbaarheid, gedragsproblemen of vreemd gedrag.

#### *Mentale effecten en gedrag*

Veel patiëntjes houden hersenschade over aan de ontregelingen. Meestal hebben ze een achterstand in hun verstandelijke ontwikkeling. Er kunnen ook gedragsstoornissen zijn. Vooral oudere kinderen kunnen last krijgen van psychotische wanen en autistisch gedrag. Ook kunnen ze hallucinaties hebben. Vaak zijn de kinderen prikkelbaar en hebben ze een coördinatiestoornis (ataxie).

#### *Orgaanfalen*

Sommige patiënten hebben een vergrote lever.

### **Diagnose**

De symptomen zijn een eerste indicatie voor de diagnose. Zodra een kind met deze symptomen wordt opgenomen in het ziekenhuis, start men met een acute behandeling. Tijdens die behandeling moet snel bloedonderzoek duidelijk maken of het gaat om een ureumcyclusdefect of een organische acidurie. Bij ureumcyclusdefecten zijn de ammoniakspiegels in het bloed erg verhoogd. Vaak zit er ook een verhoogde hoeveelheid alanine en glutamine in de cellen. Als uit het eerste onderzoek blijkt dat de patiënt een ureumcyclusdefect heeft, wordt nader onderzocht welk defect het is. De diagnose kan gesteld worden op grond van het precieze patroon van aminozuren in het bloed en de hoeveelheid orootzuur die in de urine wordt gevonden. Daarna zal deze diagnose vaak met mutatieanalyse bevestigd moeten worden. Daarbij wordt onderzocht welke genetische afwijking de patiënt precies heeft.

Het onderzoek naar aminozuren is in de meeste laboratoria een standaard onderdeel van het metabole bloedonderzoek. Sommige patiënten komen bij de kinderarts met minder duidelijke of mildere symptomen. Zij worden via zo'n standaardonderzoek vaak alsnog gevonden.

#### *Prenatale diagnose*

In sommige gevallen kan bij een ongeborn kind de ziekte CPS deficiëntie worden vastgesteld door middel van prenatale diagnose. Dat gebeurt over het algemeen alleen als er eerder kind in het gezin de ziekte bleek te hebben. Onderzoek van DNA kan bij CPS deficiëntie alleen als precies bekend is welke genafwijking de ziekte veroorzaakt.

### **Behandeling**

De behandeling van ureumcyclusdefecten bestaat uit twee onderdelen. Als een kind in een levensbedreigende toestand binnenkomt in het ziekenhuis, is een acute behandeling noodzakelijk. Daarbij is het belangrijk dat zo snel mogelijk de diagnose wordt gesteld, zodat de juiste behandeling kan worden gestart. De specifieke behandeling van ureumcyclusdefecten kan namelijk schadelijk zijn voor patiënten met een organische acidurie.

#### *Acute behandeling*

Bij acute behandeling is het de eerste zorg om te zorgen dat het kind geen schadelijke eiwitten meer binnenkrijgt, of zelf produceert. Het kind krijgt een infuus met glucose (suiker) voor voldoende energie en het onmisbare aminozuur citrulline, dat kinderen met CPS1 niet zelf kunnen maken. Totdat zeker is dat het kind géén organische acidurie heeft, krijgt het ook carnitine.

Om het lichaam van de patiënt zo snel mogelijk te ontdoen van schadelijke stoffen, kan het nodig zijn het kind een dialysebehandeling te geven.

De acute behandeling van sterke eiwitbeperking moet snel worden omgezet in een onderhoudsbehandeling, omdat een langdurig eiwittekort ook schadelijke gezondheidseffecten heeft.

#### *Onderhoudsbehandeling*

De behandeling op de lange termijn bestaat uit een dieet met weinig eiwit. Om voldoende aminozuren binnen te krijgen voor een goede groei, krijgen patiëntjes een aminozuurpreparaat met arginine en enkele andere aminozuren, in afgemete hoeveelheden. Ook krijgen ze vaak aanvullende vitamines en carnitine. De patiënten moeten hun energie halen uit eiwitarme voeding. Dat kan betekenen dat ze ('s nachts) bijgevoed moeten worden met koolhydraatrijke voeding.

In het dieet moet continu de balans worden gezocht tussen het voorkomen van schadelijke effecten van teveel eiwit en het voorkomen van problemen in de groei en gezondheid door te weinig eiwit. De hoeveelheid eiwit die een patiënt verdraagt, is voor iedereen verschillend. Bovendien is de leeftijd van de patiënt belangrijk: baby's en pubers hebben door hun snelle groei meer eiwit per kilogram lichaamsgewicht nodig. Het dieet is daarom volledig op de patiënt afgestemd en niet te vergelijken met het dieet van andere patiënten.

De behandeling moet regelmatig gecontroleerd worden met behulp van bloedonderzoek. Het blijkt uit de praktijk dat het moeilijk is om patiënten met een ureumcyclusdefect goed 'in te stellen' op hun dieet. Ze kunnen dus ondanks de behandeling nog af en toe onregelmatig raken.

#### *Sondevoeding*

Soms is het nodig om (gedeeltelijk) over te gaan op sondevoeding, bijvoorbeeld als de patiënt niet voldoende voedingsstoffen binnenkrijgt via de normale voeding. In dat geval kan een nachtelijke sondevoeding de druk van het 'moeten eten' wegnemen.

Ook als het kind veel vies smakende medicijnen moet innemen, kan het een oplossing zijn om die via sondevoeding toe te dienen. Vaak zal het bij ureumcyclusdefecten niet nodig zijn om volledig op sondevoeding over te gaan.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).