

18. Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie

Synoniemen:

Ornithine transcarbamylase deficiency
Ornithine transcarbamylasedeficiëntie
Ornithine transcarbamyl transferase deficiency / deficiëntie
OTC deficiency
OTC-deficiëntie
Hyperammonemie veroorzaakt door OTC-deficiëntie

Meest gebruikte naam

Ornithine transcarbamoylase (OTC) deficiëntie

Inleiding

Ornithine transcarbamoylase (OTC) 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 in aminozuren 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 wat uit geplast kan worden. 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 OTC deficiëntie ontbreekt het enzym ornithine transcarbamylyase, waardoor de ureumcyclus niet of onvoldoende werkt. Doordat de ontgifting van het lichaam dan verstoord is, ontstaan allerlei klachten, vooral van de hersenen en de lever.

Zeldzaamheid

OTC deficiëntie is een zeldzame stofwisselingsziekte. Hoe vaak de ziekte precies voorkomt, is onbekend.

Andere ureumcyclusdefecten

Veel ureumcyclusdefecten hebben dezelfde kenmerken als OTC deficiëntie. De namen van de andere ziekten in deze categorie zijn:

- Carbamoyl fosfaat synthase (CPS) deficiëntie
- N-acetyl glutamaat synthetase (NAGS) 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 patiëntjes treden de eerste ziekteverschijnselen al op in de eerste uren of 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 verkoudheid het risico om opnieuw te ontregelen. Dan kunnen de hieronder beschreven symptomen voorkomen. Met een dieet en medicatie kan de kans op ontregelingen worden verminderd (zie 'Behandeling').

OTC deficiëntie is een geslachtsgebonden aandoening (zie hieronder), dat betekend

dat vooral jongentjes klachten hebben. De ernstige neonatale vorm komt dan ook alleen bij jongetjes voor, terwijl de later optredende varianten en milde varianten ook bij meisjes kunnen voorkomen.

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 of een overmaat aan eiwit eten. 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 patiëntjes 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 voedselweigeren, ondervoeding en een vertraagde groei. Als kinderen met OTC deficiëntie "gedwongen" worden toch eiwitrijke voedingsmiddelen te eten, bijv omdat het belangrijk gevonden wordt dat kinderen goed eten, nemen de klachten toe en kunnen ontregelingen optreden.

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.

Aanvallen en spierspanning

Vooraf jonge kinderen kunnen last hebben van (epileptische) aanvallen. Ze kunnen daarnaast erg gespannen spieren hebben, of juist heel slap zijn. Vaak zijn de kinderen prikkelbaar en hebben ze een coördinatiestoornis (ataxie).

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.

Orgaanfalen

Door het hoge ammoniak kunnen de organen van deze patiënten aangetast raken.

Sommige patiënten hebben een vergrote lever. Ook leverschade (acuut of chronisch/cirrhose), nierfalen en longbloedingen komen voor.

Overig

Overige symptomen zijn: donkere vlekken in het gezichtsveld, bloedcirculatiestoornissen en fragiel haar en kale plekken (vooral bij argininobarnsteenacidurie). Ook kunnen (jonge) kinderen last hebben van hyperventileren door de giftige stoffen.

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 bloedonderzoek snel 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 glutamine en alanine 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 OTC 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. Een leverbiopt van de foetus is mogelijk, maar is niet zonder risico. Wanneer het ongeborn kind een meisje is, heeft de test geen voorspellende waarde, meisjes kunnen geen klachten hebben of matige tot milde klachten.

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..

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 arginine (via het infuus) of citrulline (via een sonde als het orale toediening kan verdragen) , dat kinderen met ureumcyclusdefecten niet zelf kunnen maken. Totdat zeker is dat het kind géén organische acidurie heeft, krijgt het ook carnitine.

Om het lichaam van een patiëntje zo snel mogelijk te ontdoen van schadelijke stoffen, kan het nodig zijn het kind een dialysebehandeling te geven en andere

medicatie om ammoniak kwijt te raken, bijvoorbeeld natriumbenzoaat, phenylacetaat of phenylbutyraat.

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. Vaak is het nodig medicijnen te gebruiken die het verwijderen van ammoniak uit het lichaam bevorderen, zoals phenylbutyraat of natriumbenzoaat. Ook krijgen ze vaak aanvullende vitamines en carnitine. De patiënten moeten hun energie halen uit eiwitarme voeding. Dat kan betekenen dat ze ('s nachts) bij gevoed 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 en controle van lengtegroei en gewicht. 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 steeds ontregeld 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

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 te voren niet hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. OTC deficiëntie is een geslachtsgebonden of X-gebonden recessieve aandoening. Bij X-gebonden recessieve overerving bevindt de afwijking zich op het X-chromosoom van de moeder. In de meeste gevallen heeft zij nergens last van. Zij is dan een "gezonde drager" van een afwijkend *gen* en ze heeft daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij haar voldoende aangemaakt wordt. Een kind (jongen) met de ziekte heeft het afwijkende gen op zijn X-chromosoom. Er is voor die ziekte geen gen op zijn Y-chromosoom dat compenseert. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt.

X-gebonden recessief

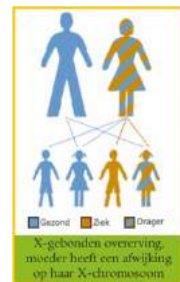
In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is

verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend 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 'geslachtsgebonden (X-gebonden) recessief' over. Geslachtsgebonden betekent dat het afwijkende gen op een geslachtschromosoom ligt, vrijwel altijd op het X-chromosoom. Deze ziekten komen vrijwel alleen bij jongens en mannen voor, omdat zij maar één X-chromosoom hebben. Als hun moeder op één van haar X-chromosomen een afwijkend gen heeft, is zij meestal zelf niet ziek, want op haar andere X-chromosoom heeft ze nog het normale gen. Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij haar voldoende aangemaakt wordt. Haar zonen hebben 50% kans om de ziekte te erven. Haar dochters zijn gezond, maar hebben 50% kans dat ze draagster zijn van het afwijkende gen. Zij kunnen de ziekte ook weer aan hun zonen doorgeven. Ook hier is het vaak onbekend dat vrouwen draagster zijn, totdat er een zoon met een stofwisselingsziekte wordt geboren. De zieke man geeft alleen het afwijkende gen door aan zijn dochters, die alle draagster zullen zijn. De kans dat de zieke man de ziekte aan zijn kinderen doorgeeft is heel erg klein, omdat zijn partner dan drager moet zijn van dezelfde genafwijking. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat zij dezelfde genafwijking heeft, zeer klein.

Sommige patiënten met de milde vorm van OTC deficiëntie worden 'normaal' volwassen en kunnen zelf kinderen krijgen. Wanneer een man met OTC deficiëntie kinderen krijgt, hangt het van zijn vrouw af of de kinderen ook ziek zullen zijn. Wanneer de vrouw geen draagster is, zullen alle kinderen gezond zijn. Wel zijn alle dochters draagster van het afwijkende gen.

Als de vrouw wel draagster is, is er voor alle kinderen een kans van 50% om de ziekte te krijgen. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat zij dezelfde genafwijking heeft, echter zeer klein.



Alhoewel vrouwen die OTC deficiëntie draagster zijn 2 X chromosomen hebben en dus altijd een gezonde X hebben om de "zieke dragende X te compenseren, kunnen zij in de praktijk wel milde klachten hebben. In lichaamscellen wordt namelijk maar 1 X chromosoom gebruikt en wordt de andere uitgeschakeld. Gebruikelijk wordt in de helft van de gevallen de zieke X uitgeschakeld en in de helft de gezonde X, zodat er nog genoeg rest activiteit is (50%). Als bij toeval vooral de gezonde X uitgeschakeld wordt, kunnen vrouwen klachten krijgen.