

21. Argininosuccinaat lyase deficiëntie

Synoniemen:

Argininosuccinate lyase deficiency / deficiëntie
Argininosuccinic aciduria
Argininosuccinase deficiency / deficiëntie
ASL deficiency / deficiëntie
Argininobarnsteen acidurie

Meest gebruikte naam:

Argininosuccinaat lyase deficiëntie

Inleiding

Argininosuccinaat lyase 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'.

Naast eiwitten, vetten en koolhydraten bevat onze voeding ook mineralen en vitamines. Bij een eiwit beperkt dieet kan er bijvoorbeeld een tekort aan vit D ontstaan. Het voert te ver om de rol van alle vitamines en mineralen te bespreken, uw arts en diëtiste controleert dit en adviseert eventueel extra gebruik hiervan.

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 maken ammoniak in het afbraakproces van eiwitten en aminozuren, 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 afgebroken 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, dat uitgeplast 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. Wat argininosuccinaat lyase deficiëntie wel onderscheidt van de andere ureumcyclus defecten is dat er naast ammoniak ook argininobarnsteenzuur zicht ophoopt, de stof waar de stofwisselingsziekte vroeger naar werd vernoemd.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij argininosuccinaat lyase deficiëntie ontbreekt het enzym argininosuccinaat lyase, waardoor de ureumcyclus niet meer werkt. Doordat de ontgiftiging van het lichaam dan verstoord is, ontstaan allerlei klachten.

Zeldzaamheid

Argininosuccinaat lyase deficiëntie is een zeldzame stofwisselingsziekte, waarvan niet precies bekend is hoe vaak die precies in Nederland voorkomt. Er zijn slechts tien tot twintig patiënten (kinderen en volwassenen) bekend.

Andere ureumcyclusdefecten

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

- Carbamoyl fosfaat synthetase (CPS) deficiëntie
- N-acetyl glutamaat synthetase (NAGS) deficiëntie
- Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie
- Argininosuccinaat synthetase 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 uitende 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 patiënten die eerste ontregeling niet. Degenen die wel overleven, kunnen bij elke verkoudheid het risico lopen om opnieuw te ontregelen. Dan kunnen de hieronder beschreven symptomen voorkomen. Met

een aangepast 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 alleen vrijwel geen klachten hebben.

De volgende symptomen kunnen in meer of mindere mate voorkomen. Ook als de patiënten behandeld worden, kan ziekte (koorts bij griep of na een vaccinatie) of spanning (verjaardag, Sinterklaas met name bij de kinderen) de oorzaak zijn van een ontregeling, waarbij de symptomen van hun ziekte optreden.

Gebrek aan eetlust

Kenmerkend voor het begin van een ontregeling bij patiënten 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.

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, gedragproblemen of vreemd gedrag. Bij later optredende varianten kunnen vooral de gedragsveranderingen of zelfs psychiatrische verschijnselen op de voorgrond staan.

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 patiënten houden hersenschade over aan met name de eerste ontregeling. 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 zuurvergiftigingen kunnen de organen van deze patiënten aangetast raken. Sommige patiënten hebben een vergrote lever. Ook leverschade (cirrose), nierfalen en longbloedingen komen voor.

Overig

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

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 ander type metabole of stofwisselingsziekte. Bij ureumcyclusdefecten zijn de ammoniakspiegels in het bloed erg verhoogd. Vaak zit er ook een verhoogde hoeveelheid aan aminozuren: alanine en glutamine in het bloed. 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. 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 argininosuccinaat lyase 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 door middel van een vlokentest mogelijk.

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, dat kinderen met ureumcyclusdefecten niet zelf kunnen maken. Ook carnitine behoort als aanvullende behandeling tot de mogelijkheden.

Om het lichaam van een 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 patiënten 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 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.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).