

23. N-acetyl glutamaat synthetase (NAGS)

Synoniemen:

N-acetyl glutamaat synthetase deficiëntie

N-acetyl glutamate synthase deficiency

NAGS deficiency / deficiëntie

Hyperammonemie veroorzaakt door NAGS deficiëntie

Meest gebruikte naam:

N-acetyl glutamaat synthetase

Inleiding

N-acetyl glutamaat synthetase (NAGS) deficiëntie is een zeer 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 NAGS deficiëntie ontbreekt het enzym N-acetyl glutamaat synthetase, waardoor de ureumcyclus niet meer werkt. Doordat de ontgifting van het lichaam dan verstoord is, ontstaan allerlei klachten.

Zeldzaamheid

NAGS deficiëntie is een zeer zeldzame stofwisselingsziekte. Hoe vaak de ziekte precies voorkomt, is onbekend, maar waarschijnlijk zijn er op de wereld slechts tien tot twintig patiënten bekend.

Andere ureumcyclusdefecten

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

Carbamoyl fosfaat synthase (CPS) 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 patiëntjes treden de eerste ziekteverschijnselen al op in de eerste uren tot 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 of ziekteperiode 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').

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 medicatie kan de kans op verdere ontregelingen voorkomen.

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 voedsel weigeren, ondervoeding en een vertraagde groei.

Als kinderen met NAGS 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/ cirrose), 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, maar moet vaak met mutatieanalyse bevestigd 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

Het is bij NAGS deficiëntie mogelijk om bij een ongeborn kind vast te stellen of het de ziekte heeft als bekend is welke mutatie in het gezin 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..

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. 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. Patiënten met NAGS deficiëntie of een verdenking daarop krijgen daarnaast carbamyl glutamaat toegediend. Hiermee kan de ureumcyclus weer

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 het toedienen van carbamyl glutamaat. De meeste patiënten hebben dan geen dieet meer nodig, tenzij tijdens een acute ontregeling. Ze kunnen dus ondanks de behandeling nog soms ontregeld raken.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

