

34. Methylmalonacidurie (methylmalonyl CoA mutase)

Synoniemen:

Methylmalonacidemie

MMA

Methylmalonyl CoA mutase deficiency / deficiëntie

Meest gebruikte naam

Methylmalonacidurie

Inleiding

Methylmalonacidurie (MMA) 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 zoals de hersenen 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'. De zogenaamde essentiële aminozuren kun je niet zelf maken en moet je binnen krijgen via het dieet. Dit geldt voor de niet –essentiële aminozuren niet, die kan je lichaam zelf maken.

Vertakte keten aminozuren

De twintig verschillende aminozuren zijn heel verschillend van vorm. Sommige bestaan zelf weer uit een vertakte keten van kleinere onderdelen. Deze aminozuren (leucine, isoleucine en valine) noemen we vertakte keten aminozuren. Het zijn essentiële aminozuren. Als er via de voeding meer van deze aminozuren binnenkomen dan nodig is voor een gezonde groei of onderhoud van de weefsels, worden ze afgebroken in kleinere onderdelen. Die worden weer gebruikt als energieleverancier voor de cel.

Die afbraak gebeurt in een tiental stappen, waarbij verschillende enzymen betrokken zijn. Als één van die enzymen niet werkt of ontbreekt, stapelen de tussenproducten zich op. Dat zijn allemaal zogenoemde 'organische zuren', die zich ophopen in de cellen of via een alternatieve route worden afgebroken tot stoffen die schadelijk zijn, met name voor de hersenen en het zenuwstelsel.

Omdat de organische zuren ook in het bloed en de urine terecht komen, spreken we bij deze ziekten van 'organische acidemieën' of 'organische acidurieën'. Hoewel het bij elk van deze ziekten een ander enzym is dat niet werkt, lijken ze veel op elkaar wat betreft de symptomen. Dat geldt met name voor de klassieke acidurieën: MSUD, isovaleriaanacidurie, propionacidurie en methylmalonacidurie.

Er zijn nog meer stofwisselingsziekten waarvan de naam eindigt op 'acidurie' of 'acidemie'. In feite betekent die vervoeging alleen maar dat er zure stoffen terechtkomen in de urine (acidurie) en/of in het bloed (acidemie). Alleen als dat het gevolg is van de afbraak van vertakte keten aminozuren, spreken we van organische acidurieën en geldt bovenstaand verhaal.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij patiënten met methylmalonacidurie is het enzym methylmalonyl CoA mutase niet, of minder goed werkzaam. Daardoor kunnen de aminozuren valine en isoleucine niet goed door het lichaam van MMA-patiënten worden verwerkt.

Zeldzaamheid

Methylmalonacidurie is een zeldzame stofwisselingsziekte, maar het is onbekend hoe vaak de ziekte precies voorkomt. Een schatting van het voorkomen in België is dan ook moeilijk te geven, maar er zijn zo'n 35 patiënten met MMA bekend.

Andere organische acidurieën

Veel organische acidurieën hebben dezelfde kenmerken als methylmalonacidurie.

De namen van de andere ziekten in deze categorie zijn:

MSUD ('maple syrup urine disease')

Isovaleriaanacidurie

Propionacidurie

3-methylcrotonyl glycinurie

Malonacidurie

3-hydroxyisoboterzuurstoornissen: semialdehyde dehydrogenase en 3-hydroxybutyraat dehydrogenase

3-methylglutaconacidurie: type 1 t/m 4

2 Methyl-3 oh- butyryl CoA dehydrogenase

2-methyl vertakte keten acyl-CoA dehydrogenase

mitochondriale acetoacetyl-CoA thiolase

Met name de eerste drie ziekten vertonen veel overeenkomsten met MMA.

Symptomen

Er zijn twee varianten van de ziekte MMA. Het verschil is of de patiënten wel of niet reageren op toediening van vitamine B12.

Methylmalonacidurie is één van de klassieke organoacidurieën. Hoewel die door verschillende enzymdefecten worden veroorzaakt, zijn de symptomen bij klassieke organoacidurieën nagenoeg hetzelfde. Wel is het zo dat er verschillende mate van ernst is waarmee de ziekten zich presenteren. Hieronder worden die vormen besproken.

Ernstige, neonatale vorm

Kinderen met een ernstige organoacidurie worden meestal zonder problemen geboren, maar komen als baby van enkele dagen oud ernstig ziek in het ziekenhuis terecht. Zij houden hun voedsel slecht binnen. Ze zijn slap en slaperig en kunnen zelfs in coma raken. Met de juiste behandeling is deze acute ontregeling vaak weer ongedaan te maken. In sommige gevallen houden patiëntjes er echter wel een beschadiging aan over. Vaak uit zich dat in een ontwikkelingsachterstand.

Als de diagnose duidelijk is, worden de patiëntjes behandeld met een eiwitbeperkt dieet en medicijnen (zie 'Behandeling'). Vaak hebben ze in de eerste twee tot drie jaar van hun leven ondanks de behandeling veel ontregelingen. Daarbij kunnen ze ernstig braken en epileptische aanvallen krijgen. De kinderen zijn slap en 'afwezig' en kunnen uiteindelijk in coma raken. Acute behandeling in het ziekenhuis is dan noodzakelijk. Na een aantal jaar stabiliseert de ziekte zich meestal enigszins. Veel patiënten hebben een natuurlijke afkeer van eiwitrijk voedsel.

Er wordt steeds meer bekend over het verloop van de ziekte op de langere termijn. ook mét behandeling- heeft op de verstandelijke ontwikkeling van het kind is sinds kort in kaart gebracht. Hoewel sommige patiëntjes jong komen te overlijden zijn er ook patiënten die ouder worden en het op hun dieet goed kunnen doen.

Ongeveer de helft van de patiëntjes met de ernstige neonatale vorm overleeft uiteindelijk de ontregelingen niet en overlijdt op jonge leeftijd. Momenteel (sinds oktober 2019) wordt er met behulp van de hieprik na de geboorte gescreend op MMA en PA. Jammer genoeg zijn de resultaten van de screening niet altijd bekend vóór de openbaring van de ziekte. Toch scheelt het krijgen van een snelle diagnose naar verwachting enorm, doordat snel meer bekend is over de oorzaak van de ziekte bij de zuigeling.

late onset; presentatie meer dan 1 maand na de geboorte

Sommige patiënten raken onder normale omstandigheden niet ontregeld door het eiwit in de voeding. Zij kunnen echter wel ontregeld raken op momenten dat hun lichaam extra energie nodig heeft, zoals bij infecties of na een vaccinatie. Zo'n ontregeling kan net zo ernstig zijn als bij patiënten met de neonatale vorm. Daarom worden ook deze patiënten na de diagnose behandeld met een eiwitbeperkt dieet, om verdere ontregelingen zoveel mogelijk te voorkomen. Er zijn ook patiënten met een meer chronische organoacidurie die vaak al direct bij hun geboorte zijn ontdekt, omdat een eerder broertje of zusje dezelfde ziekte heeft of eraan overleden is. Deze patiënten worden vanaf hun geboorte al behandeld, waardoor zij veel minder ontregelingen hebben, die ook minder ernstig verlopen.

Wel of niet vitamine B12-responsief

Bij MMA maakt het verschil of de patiëntjes wel of niet goed reageren op vitamine B12. Degenen die daar goed op reageren, krijgen deze vitamine als medicijn. Over

het algemeen verloopt bij hen de ziekte dan mild.

Degenen met de ongevoelige vorm krijgt de vitB12 ook , maar dan als zeer belangrijk supplement.

Diagnose

De klinische symptomen van een organische acidurie zijn voor de meeste kinderartsen voldoende herkenbaar voor een voorlopige diagnose. Om het precieze defect vast te stellen, moet laboratoriumonderzoek op bloed, worden afgewacht. Ook wordt de urine van de patiënt onderzocht. Uit de combinatie van die onderzoeken volgt over het algemeen met zekerheid de diagnose methylmalonacidurie. Om daarnaast definitief vast te stellen welke vorm van MMA de patiënt heeft (wel of niet vitamine B12 responsief en type), worden meestal wat huidcellen afgenomen voor onderzoek.

Er wordt door middel van de hielprik bij alle pasgeborenen gescreend op MMA en PA. Jammer genoeg zijn de resultaten van de screening niet altijd bekend vóór de openbaring van de ziekte. Toch scheelt het krijgen van een snelle diagnose naar verwachting enorm, doordat snel meer bekend is over de oorzaak van de ziekte bij de zuigeling.

DNA onderzoek en enzymdiagnostiek voor prenataal onderzoek Het is mogelijk om via laboratoriumonderzoek de werkzaamheid van het defecte enzym vast te stellen. Dit is niet nodig voor het vaststellen van de diagnose, maar gebeurt soms als er een wens is om bij volgende zwangerschappen prenataal te testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft. Om dezelfde reden kan DNA onderzoek gedaan worden bij het patiëntje en zijn/haar ouders. Het prenataal onderzoek gebeurt meestal met een vlokentest of een vruchtwaterpunctie. Een nadeel van een vruchtwaterpunctie is dat pas vrij laat in de zwangerschap is vast te stellen of het ongeboren kindje ziek is of gezond.

Behandeling

Acute behandeling

Als een kind met methylmalonacidurie ernstig ontregeld is, is een acute behandeling in op de intensive care afdeling van het ziekenhuis vaak noodzakelijk. Soms is ook het ammoniak-gehalte in het bloed ernstig verhoogd. Om die hoge ammoniakspiegels in het bloed te laten dalen, is dan een behandeling met cargininezuur (carbamyglutamaat) nodig. Dit medicijn is geregistreerd voor de behandeling van andere stofwisselingsziekten. (ureumcyclusdefecten) Soms zitten er zoveel schadelijke stoffen in het bloed dat het nodig is om door een dialysebehandeling deze stoffen snel uit het lichaam van de patiënt te verwijderen. Dit wordt alleen in een academisch centrum, onder begeleiding van een metabool specialist gedaan.

Als duidelijk is dat een patiënt MMA heeft wordt er ook extra vitamine B12 toegediend. Dat wordt zo nodig direct in de spieren geïnjecteerd.

Omdat het belangrijk is om er snel bij te zijn als een patiënt ontregeld is, moeten de patiëntjes in acute gevallen snel terecht kunnen in het dichtstbijzijnde ziekenhuis. De eerste opvang, waarbij de eiwit inname wordt gestaakt en adequate calorieën worden toegediend (meestal per infuus), kan in een dichtbij gelegen ziekenhuis

plaatsvinden. De verdere behandeling en controle gebeurt in een academisch ziekenhuis.

Eiwitbeperkt dieet

Ongeacht welke vorm van MMA de patiënt heeft, is het belangrijk dat het zo weinig mogelijk binnenkrijgt van de aminozuren valine en isoleucine, die door methylmalonaciduriepatiënten wordt omgezet in schadelijke stoffen. Om dat te bereiken worden patiëntjes behandeld met een eiwitbeperkt dieet. Dat houdt in dat zij heel veel normale voedingsmiddelen waar eiwit in zit, niet mogen eten. Het gaat dan bijvoorbeeld om vlees, melkproducten of brood. Voor veel van die producten zijn wel eiwitarme alternatieven te koop, maar het volhouden van het dieet kan soms een heel gepuzzel zijn. Want tegelijkertijd moeten de kinderen ook voldoende energie binnenkrijgen om te kunnen groeien.

Omdat de kinderen wel eiwitten nodig hebben voor een goede groei, krijgen zij wanneer nodig de andere aminozuren apart toegediend in een aminozuurpreparaat. Meestal is dit een poeder dat zij bij de maaltijd moeten innemen.

De precieze instelling van het dieet met eventueel aanvullend het aminozuurpreparaat is per patiënt verschillend en verandert ook vaak met de leeftijd van de patiënt. Het gaat erom een balans te vinden tussen de het beperken van de schadelijke effecten van eiwitten en het zorgen dat de patiënt voldoende voedingsstoffen krijgt om optimaal te groeien.

In tijden van ziekte, zoals infecties of koorts, verandert de stofwisseling. Daarom krijgen kinderen met een organoacidurie vaak uit voorzorg een aangepast dieet (met nog minder eiwit) als zij ziek zijn.

Sondevoeding

Het is onderdeel van het ziektebeeld bij MMA dat kinderen vaak slecht eten. Ze hebben weinig trek en moeten veel spugen. Daarnaast kan ook het dieet de oorzaak zijn van verminderde eetlust. Daardoor kan eten soms een strijd worden voor kinderen. Als zij met normaal eten onvoldoende voedingsstoffen binnenkrijgen, kunnen de ouders overwegen om (gedeeltelijk) op sondevoeding over te gaan. Dit kan de druk van het 'moeten eten' wegnemen en de conditie van de kinderen beter op peil houden.

Vitamine B12

Als de patiënt goed reageert op vitamine B12, krijgt hij hiervan een dagelijkse dosis. De eiwitbeperking in het dieet is daarnaast dan vaak niet zo groot.

Verloop

Het verloop van de ziekte is niet bij alle patiënten hetzelfde. Een deel van de patiëntjes overlijdt op jonge leeftijd aan de gevolgen van de ontregelingen. Als de patiënt echter goed reageert op de behandeling en de eerste, meest kritische tijd doorkomt, lijkt de prognose – toekomstverwachting redelijk gunstig. De ontwikkeling van het kind is in hoge mate afhankelijk van eventuele beschadigingen die het heeft opgelopen door ontregelingen. Er zijn verschillende patiënten met een normale verstandelijke ontwikkeling.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).