

49. Holocarboxylasesynthetasedeficiëntie

Synoniemen:

Holocarboxylasesynthetasedeficiëntie

Neonatale multipale carboxylase deficiëntie

Multipale carboxylase deficiëntie veroorzaakt door holocarboxylasesynthetasedeficiëntie

HCS-deficiëntie

Meest gebruikte naam:

Holocarboxylasesynthetase

Inleiding

Holocarboxylasesynthetase (HCS-)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 zitten verschillende soorten voedingsstoffen, waaronder vetten, koolhydraten (suikers) en eiwitten, vitaminen en mineralen. 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. De meeste eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

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. 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.

Multipele carboxylase deficiëntie

In 1971 werd de eerste patiënt beschreven met meerdere defecte enzymen in de aminozuurstofwisseling en de energiestofwisseling. Al deze enzymen waren zogenaamde 'carboxylases'. In eerste instantie werd deze ziekte toegeschreven aan een multipele carboxylase deficiëntie. Later bleek dat zo'n meervoudige carboxylase deficiëntie veroorzaakt werd door een te kort aan biotinilering (koppeling/inbouw van biotine) van biotine aan/in de biotine afhankelijke carboxylasen.

Het defecte enzym

Holocarboxylasesynthetase (HCS-)deficiëntie wordt veroorzaakt door een onvoldoende functioneren van het enzym holocarboxylasesynthetase, waarbij de koppeling van biotine aan de carboxylases niet goed verloopt. HCS is betrokken bij de bouw (synthese-biotinilering) van verschillende andere enzymen (carboxylases) die een rol spelen in de aminozuur en energiestofwisseling.

Holocarboxylasesynthetase is in feite een hulpenzym die de stof biotine via een biotinedragereiwit aan deze enzymen (de carboxylases) verbindt, zodat ze hun werk goed kunnen doen.

Zeldzaamheid

Holocarboxylasesynthetasedeficiëntie is een zeer zeldzame aandoening en is in de wereldliteratuur bij 30 kinderen beschreven. In België is één patiënt bekend.

Symptomen

De meeste patiënten met HCS-deficiëntie worden meestal in de eerste dagen of maanden van hun leven ernstig ziek. Ze kunnen gaan braken en diarree krijgen. Hierdoor kunnen ze uitdrogen en het bewustzijn verliezen. Daarnaast kunnen ze voedingsproblemen en ademhalingsproblemen krijgen. Als de aandoening niet behandeld wordt, kan dit leiden tot een vertraging van de ontwikkeling, epilepsie en coma. Als zij in het ziekenhuis worden onderzocht, vindt men typische organische zuren in hun bloed en urine.

Twee uiterlijk opvallende kenmerken van HCS-deficiëntie kunnen de huidafwijkingen en kaalheid zijn. De kinderen hebben dan over hun hele lichaam een rode, beschadigde huid. De aangedane huid kan geïnfecteerd raken. Vaak gaat dat gepaard met infecties. Daarnaast kunnen de kinderen hun hoofd- en lichaamshaar geheel of gedeeltelijk verliezen.

Als de behandeling met de vitamine biotine tijdig wordt ingezet, verdwijnen deze symptomen. Biotine is een onmisbare vitamine die nodig is bij veel processen in het lichaam, onder andere bij de energieproductie in de hersenen.

Diagnose

De diagnose kan worden gesteld met laboratoriumonderzoek. Huid- of bloedcellen kunnen ook voor het stellen van de diagnose gebruikt worden. Daarin meten

onderzoekers de activiteit van de verschillende carboxylase-enzymen, met en zonder biotine. Ook de activiteit van het enzym holocarboxylase synthetase zelf kan worden bepaald. Dan kijkt men naar de mate waarin de vitamine biotine wordt omgezet door HCS. Dit evenwicht is bij HCS patiënten altijd verschoven.

Hielprik

In 2007 is de screening van pasgeborenen (de 'hielprik') uitgebreid. Het bloed van de pasgeborenen wordt nu ook onderzocht op HCS. Dat kan betekenen dat de diagnose al kan worden gesteld voordat het patiëntje ziekteverschijnselen vertoont. Daarmee kan de behandeling zo snel mogelijk worden ingezet, zodat schade door ontregelingen wordt voorkomen.

Behandeling

Voor Holocarboxylasesynthetasedeficiëntie is er een behandeling mogelijk die de ziekteverschijnselen vrijwel doet verdwijnen.

Wanneer patiënten de stof biotine als medicijn krijgen toegediend, blijven zij vrijwel allemaal klachtenvrij. Er zijn wel grote verschillen in de hoeveelheden biotine die de patiënten nodig hebben om klachtenvrij te blijven. De instelling van de medicijnen moet dan ook gebeuren door de metabool kinderarts en geregeld gecontroleerd worden. Sommige patiënten met HCS reageren maar gedeeltelijk op biotine. Soms kan het nodig zijn om aanvullend een (licht) eiwitbeperkt dieet te volgen.

De behandeling met biotine moeten patiënten levenslang volhouden. Als zij dat doen, hebben ze een normale levensverwachting, de patiënten met een verminderde gevoeligheid voor biotine hebben een niet zo gunstige prognose. Hoe het verloop van de ziekte is, hangt af van in welke mate de patiënt op biotine reageert.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).