

7. Tyrosinemie type 1

Synoniemen:

Fumarylacetoacetase deficiency / deficiëntie
Fumarylacetoacetate hydrolase deficiency / deficiëntie
FAH deficiency / deficiëntie
Erfelijke infantiele tyrosinemie
Hepatorenale tyrosinemie

Meest gebruikte naam:
Tyrosinemie type 1

Symptomen

Tyrosinemie type 1 komt voor in drie verschillende “vormen”: een zeer vroege-, een vroege en een latere presentatie. Een kenmerkend onderdeel van de ziekte is dat er schade optreedt aan lever en nieren. De lever- en nierziekte bij tyrosinemie type 1 wordt veroorzaakt door ophoping van giftige stoffen zoals fumarylacetoacetaat en de stofwisselingsproducten daarvan (succinylaceton). Zonder behandeling kunnen patiëntjes door de verminderde leverfunctie en/of verminderde nierfunctie, vroegtijdig komen te overlijden. Ook is er een groot risico op porfyrieaanvallen en leverkanker. Met de behandeling verandert de situatie gelukkig erg sterk. Er is de laatste tijd veel meer duidelijk geworden over het risico op de problemen als leverfalen en leverkanker. Deze risico's zijn zeer klein als een kind met de hielprik wordt gevonden en met NTBC en het dieet start. We krijgen echter ook steeds helderder dat achterstand in de ontwikkeling zowel qua IQ als sociaal-emotionele ontwikkeling inderdaad een rol kan spelen bij deze kinderen. De vraag is wat daar de oorzaak van is en hoe we die oorzaak teniet doen.

Tyrosinemie type 1: zeer vroege presentatie (bij < 2 levensmaanden)

De kinderen die voor de leeftijd van < 2 maanden worden gediagnostiseerd presenteerden zich eigenlijk altijd door leverfalen vaak na een periode waarin een patiëntje onvoldoende aankwam in gewicht en lengte. Gelukkig is dat verleden tijd omdat we in Nederland de kinderen met de neonatale hielprik kunnen opsporen voordat er nog maar 1 symptoom is ontstaan.

Toen de diagnose nog werd gesteld op de klinische problemen toen lieten deze patiënten als eerste symptomen meestal overgeven, diarree en een bloederige ontlasting zien. Hierdoor kwamen de kinderen nauwelijks aan in gewicht. Vaak waren patiëntjes ook extreem slaperig of geïrriteerd. Patiënten hadden soms ook een specifieke geur bij zich door uitscheiding van bepaalde afvalstoffen via de urine. De leverproblemen leidden tot een vergrote lever en geel zien. Vaak is er een combinatie met een bolle buik door vochtophoping. Doordat de lever zijn werk niet goed doet worden er te weinig stollingsfactoren gemaakt. Dit kan leiden tot bloedingen. Ook kunnen ze zich presenteren met “zuur zijn”(moe, minder alert, snelle ademhaling, geïrriteerd) door nierproblemen.

Tyrosinemie type 1: late presentatie (bij > 6 maanden)

Kinderen presenteren zich meestal met problemen van nierfalen en progressieve leverziekte. Daarbij kunnen de kinderen een verzwakking van de botten hebben als ze ook nierschade hebben. Dit noemen we rachitis, ofwel ‘Engelse Ziekte’. Sommige kinderen maken een neurologische crisis door: episodes van zwakte en pijn in

armen, benen of andere delen van het lichaam. Ademhalingsproblemen en een snelle hartslag komen daarbij ook voor.

Tyrosinemie type 1: vroege presentatie (2-6 levensmaanden)

Deze kinderen presenteren zich met de problemen van de zeer vroege presentatie, maar hun presentatie is later en de prognose beter. Bij verdenking op tyrosinemie type 1 kan in een metabool laboratorium de hoeveelheid succinylaceton worden bepaald met geavanceerde apparatuur.. De analyse van succinylaceton kan zowel in bloed als in urine worden gedaan. Definitieve bevestiging van de diagnose gebeurt door het zoeken naar de DNA mutaties.

Diagnose

Hielprik

In 2007 is de screening van pasgeborenen (de 'hielprik') uitgebreid. Het bloed van de pasgeborenen wordt sinds 2009 ook onderzocht op tyrosinemie. Dat betekent dat de diagnose al kan worden gesteld voordat het patiëntje ziekteverschijnselen vertoont. Daarmee kan de behandeling zo snel mogelijk worden ingezet, zodat schade door ontregeling wordt voorkomen.

Prenataal onderzoek

Als eerder in het gezin een kind is geboren met tyrosinemie type 1, kan bij een volgende zwangerschap onderzocht worden of het ongeborn kindje de ziekte ook heeft. Dat kan door het meten van de succinylaceton concentratie in vruchtwater, bepaling van de activiteit van fumarylacetoacetase in gekweekte vruchtwatercellen, of door DNA-onderzoek te laten verrichten. Dat kan alleen als bekend is welke mutatie de patiënt precies heeft.

Dragerschapsonderzoek

Als de mutatie binnen een familie bekend is, kan vastgesteld welke familieleden drager zijn van de mutatie.

Behandeling

De behandeling bij tyrosinemie type 1 bestaat uit twee onlosmakelijke onderdelen:
1. NTBC als medicijn (sinds 1992). NTBC voorkomt de vorming van succinylaceton en daarmee lever-, nier – en neurologische problemen , maar geeft een verdere verhoging van tyrosine in het bloed. In feite zorgt NTBC ervoor dat tyrosinemie type 1 overgaat in tyrosinemie type 3, een mildere ziekte met mogelijk gevolgen voor de ontwikkeling.

2. Beperking van tyrosine en fenylalanine om de productie van giftige stofwisselingsproducten (metaboliëten) te verminderen. Hiervoor wordt een speciaal dieet voorgeschreven.

Er wordt zo snel als mogelijk met de behandeling van NTBC gestart. Door onderzoek in Groningen werd bekend dat lage fenylalanine spiegels best wel belangrijk kunnen zijn, zeker op de jonge leeftijd. Onderzoek loopt naar de effecten van toch weer wat meer fenylalanine. Het doel is betere zorg voor de patiënt, maar dat kan zeker in dit geval alleen met de hulp van alle patiënten in Nederland zodat de functie van expertise centrum nog duidelijker wordt: expertise steeds vergroten en daardoor kunnen verlenen aan de patiënten en de collegae in andere universitaire ziekenhuizen.

Het dieet bij tyrosinemie type 1

Het dieet bij tyrosinemie type 1 bestaat uit een beperking van eiwit zoals dat in voedingsmiddelen voorkomt in bijvoorbeeld moedermelk, zuigelingenvoeding, zuivelproducten, brood, vlees, vis, kip, brood. We spreken van een beperking van natuurlijk eiwit. Sommige voedingsmiddelen bevatten veel eiwit en sommige weinig of geen eiwit bijvoorbeeld fruit, groenten, speciaal eiwitarm brood, suiker, olie, en margarine.

De mate van eiwitbeperking is afhankelijk van een aantal factoren zoals de eiwitbehoefte van de patiënt. Eiwit kan niet 'zo maar' worden beperkt, omdat het lichaam aminozuren uit eiwit nodig heeft voor groei. Om groei mogelijk te maken is behalve een bepaalde hoeveelheid eiwit ook een bepaalde hoeveelheid energie (calorieën) nodig. Als patiënten te weinig calorieën binnenkrijgen gaat hun lichaam bovendien eigen eiwitten afbreken, waardoor de hoeveelheid tyrosine in het bloed stijgt.

Door een beperking van voedingseiwit wordt automatisch fenylalanine en tyrosine beperkt. Of het dieet volwaardig is, wordt nauwkeurig door de diëtiste in de gaten gehouden. Daarnaast kunnen extra bloedcontroles noodzakelijk zijn om na te gaan of er geen gebrek aan andere essentiële voedingsstoffen ontstaat. Daarvoor is een aminozuurpreparaat nodig dat geen fenylalanine en tyrosine bevat, maar wel alle andere essentiële aminozuren. Een dergelijk aminozuren preparaat bevat ook vitamines, mineralen en spoorelementen. Allemaal bouwstoffen voor het lichaam.

Het dieet bij tyrosinemie is complex en dient regelmatig geëvalueerd te worden om te beoordelen of het voorziet in alle voedingsstoffen en energiebehoefte van de patiënt. Evaluatie door een kinderarts of internist en een diëtist ervaren in stofwisselingsziekten, is noodzakelijk.

Controles

Een patiënt met tyrosinemie type 1 wordt regelmatig gecontroleerd deels vanuit thuis met zogenaamde bloedspots (voor de concentraties van NTBC, succinylaceton, phenylalanine en tyrosine; frequentie afhankelijk van leeftijd) en deels in het ziekenhuis. Daarbij wordt het bloed en de urine onderzocht. Er wordt een aminozuurprofiel opgesteld. Ook wordt de functie van lever en nieren gecontroleerd. Met de resultaten van deze onderzoeken, kunnen de behandelend arts en de diëtist indien nodig de medicatie of het dieet aanpassen. Bovendien moet er regelmatig beeldvormend onderzoek van de lever plaatsvinden alsmede het zogenoemde AFP bepaald worden. Beide zijn van belang voor het tijdig opsporen van leverkanker. In Nederland (op voorstel van de Europese Commissie) zijn de zogenaamde expertise centra aangewezen. Voor Nederland is dat het UMCG. Dat betekent dat een patiënt met Tyrosinemie type I zeker nog in het academisch of universitaire ziekenhuis in Amsterdam-Rotterdam-Utrecht-Maastricht of Nijmegen gezien kan worden maar daarnaast ook in het UMCG. Op die manier krijgen patiënten de zorg die ze verdienen en krijgt het expertise centrum meer mogelijkheden om de kennis en ervaring uit te breiden.

De indruk bestaat dat het risico op leverkanker zeer sterk is verminderd door NTBC, zeker als het gedurende de eerste levensmaanden is gestart. Vroeger ontwikkelde 10% van de patiënten leverkanker, waartegen alleen een transplantatie hielp. Er zijn wel relatief veel kinderen die een achterstand in de mentale ontwikkeling hebben. Of er een relatie bestaat met tyrosinemie type 1 zelf, NTBC, phenylalanine of tyrosine wordt momenteel in samenwerking met Stichting Joris onderzocht.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).