

Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD) of Glutaaracidurie type II:

Voorkomen in Vlaanderen: 1:200.000 pasgeborenen.

Wat?:

Bij MADD zijn er meerdere enzymen die niet goed werken. Dit komt omdat een hulpfactor niet werkt die al deze enzymen gemeenschappelijk hebben. Deze hulpfactor heet ETF (electronen transfer) en is nodig in het proces van elektronentransport naar de mitochondriale ademhalingsketen (ATP energievorming). Niet alleen de vetzurenverbranding is volledig verstoord, maar ook de afbraak van verschillende aminozuren: valine, isoleucine, leucine, lysine en tryptofaan.

Kliniek

Men onderscheidt tenminste twee types bij MADD: een ernstig en een mild type. De ernst van de ziekte hangt af van de mate waarin het verkeerd gemaakte enzym nog werkzaam is. Bij het ernstige type zijn de klachten al kort na de geboorte aanwezig. Ook worden bij dit type soms aangeboren afwijkingen gevonden (hersenafwijkingen, nierafwijkingen, hartafwijkingen). Deze patiënten overlijden meestal op zeer jonge leeftijd. Bij het milde type kunnen de eerste ziekteverschijnselen na weken, maanden of zelfs jaren optreden: episodische hypoglycemie (lage bloedsuiker), Reye-like syndroom, spierzwakte,...

Omdat er bij MADD niet voldoende energie gemaakt kan worden uit de verbranding van vetten, komen patiënten met deze ziekte in de problemen als het lichaam behoefte heeft aan extra energie, dus bij langer vasten en bij ziekte. Het gaat zowel om acute problemen, als om problemen die na langere tijd optreden.

Als het lichaam veel energie nodig heeft, bijvoorbeeld bij een infectie met koorts, daalt het bloedsuikergehalte. Dat leidt tot verschijnselen van lage bloedsuiker (hypoglycemie) : bleekheid, zweterig aanvoelen en sufheid overgaand in coma. Als er niet snel glucose wordt toegediend kan de patiënt overlijden.

Omdat het lichaam niet in staat is om vetten normaal af te breken, komen er veel zure afbraakstoffen in het bloed. Daardoor treedt verzuring van het bloed (= acidose) op. Dit zien we aan een diepe, versnelde ademhaling en braken. Ook leidt de slechte vetafbraak tot vervetting van de lever, waardoor deze vergroot is. Vervetting van de hartspier kan ook optreden, waardoor het hart minder goed zal werken. Onderzoek bij overleden patiënten heeft aangetoond dat deze vetten een abnormale samenstelling hebben. Dit zou de oorzaak kunnen zijn van hartritmestoornissen en plotse dood.

Omdat ook in de spieren vetstapeling kan optreden, zijn deze patiënten vaak slap – hypotoon - en hebben deze patiënten vaak moeite met inspanningen.

Diagnostiek:

Acylcarnitines analyse op een gedroogd bloedspotje geeft de diagnose door verhoogde concentraties van C4 tot C18 en C5-DC (glutaryl-) acylcarnitines, in stabiele omstandigheden in de neonatale periode, en tijdens decompensatie op latere leeftijd. De techniek die hiervoor aangewend wordt is de tandem-massaspectrometrie (MS/MS).

De diagnose kan ook gesteld worden op het profiel van de organische zuren in de urine: glutaarzuur, 2-hydroxyglutaarzuur, ethylmalonzuur, dicarboxylzuren en melkzuur.

De bevestiging van de diagnose gebeurt aan de hand van enzymdiagnostiek in fibroblasten . DNA analyse is mogelijk.

Behandeling:

Het belangrijkste doel van de behandeling is ervoor te zorgen dat het bloedglucosegehalte voldoende blijft. Dit betekent dat een patiënt regelmatig moet eten, soms ook 's nachts. Dit eten moet voldoende koolhydraten bevatten en niet te veel vet.

Omdat het lichaam bij ziekte behoefte heeft aan extra energie kan opeens een snelle (levensbedreigende) ontregeling optreden. Omdat patiënten daarbij vaak braken en veel glucose nodig hebben, is vaak een ziekenhuisopname nodig. De glucose wordt dan gegeven met een infuus.

Daarnaast kan geprobeerd worden de werking van het defecte enzym te verbeteren met behulp van riboflavine (vitamine B2) tot 150 mg/dag; meestal efficiënt bij de milde vormen. Ook wordt carnitine gegeven om de vetverbranding te verbeteren (opgepast voor verhoogde concentraties van lang keten vetzuren acylcarnitines die giftig zijn voor de hartspier).

De behandeling bestaat, zoals hierboven reeds werd aangegeven, uit frequente, gespreide voedingen met introductie van trage koolhydraten (o.a. maizena voor het slapengaan). Een episode van dreigende decompensatie wordt opgevangen door oraal glucose of glucosepolymeren in water opgelos of door toediening van glucose intraveneus. **Nuchter blijven dient steeds voorkomen te worden.**

Genetica:

MADD is een autosomaal recessief overerfbare stofwisselingsziekte.

Meestal treden mutaties op in het ETFA gen (Electron Transfer Flavoprotein alfa subunit).

Zeldzamer kunnen eveneens mutaties in het EFTB of het ETFDH gen aanleiding geven tot de stofwisselingsziekte.

ETFDH mutaties kunnen responsief zijn op de toediening van de cofactor riboflavine (vitamine B2).