

Very Long Chain acylCoA dehydrogenase of VLCAD Deficiëntie:

Beschrijving:

De VLCAD of zeer lange keten vetzuuroxidatiestoornis is een defect in de eerste stap van mitochondriale vetzurenverbrandingsstoornissen en is, in tegenstelling tot MCADD, zeldzaam. Prevalentie: +/- 1:150.000-1:200.000 levend geboren.

Vetzuuroxidatie:

De verbranding van vetten in de mitochondriën wordt 'vetzuuroxidatie' genoemd. Om energie uit vetten te kunnen halen, zijn er in de mitochondriën twee stappen nodig: de vetten moeten allereerst het Mitochondrion binnenkomen en daarna moeten ze afgebroken worden. Bij die laatste stap wordt ATP gemaakt.

Voor beide stappen zijn meerdere enzymen nodig. In de eerste stap is Carnitine een belangrijke stof. Carnitine kan worden beschouwd als een transporter die de vetzuren nodig hebben om het mitochondrion binnen te komen. Verschillende enzymen koppelen de vetzuren aan carnitine en ontkoppelen ze weer als ze op hun plaats zijn.

Het daadwerkelijke afbreken van de vetzuren in het mitochondrion gebeurt ook weer in verschillende stappen. Omdat niet alle vetten gelijk zijn, zijn er binnen het mitochondrion verschillende enzymen voor het afbreken van korte, middellange of lange vetzuurketens.

Met al deze enzymen kan iets mis zijn (ze ontbreken of werken niet goed). Het gevolg is een vetzuuroxidatiestoornis. Patiënten met een vetzuuroxidatiestoornis kunnen te maken krijgen met ernstige energietekorten, waardoor de hersenen of andere organen beschadigd kunnen raken. Ook kunnen tussenproducten in de vetafbraak zich ophopen in het lichaam, bijvoorbeeld als vetdruppeltjes

Kliniek

Patiënten met VLCADD worden over het algemeen gezond geboren. Hoewel de ziekte zich meestal bij jonge kinderen openbaart, zijn er in feite drie vormen van de ziekte. De vormen zijn genoemd naar de leeftijd waarop de symptomen beginnen en naar de ernst van de symptomen.

Vroeg infantiele vorm met cardiale symptomen

Bij patiënten met deze vorm van VLCADD komen de symptomen van de ziekte voor het eerst op in de eerste levensmaanden. Vaak gebeurt dat plotseling, op momenten dat het lichaam behoefte heeft aan extra energie, bijvoorbeeld als het kind geen nachtvoeding meer krijgt, of als het ziek is. Het energiegebrek zorgt voor een te lage bloedsuikerspiegel en uiteindelijk een ontsporing waarbij het kind slap en slaperig kan zijn en zelfs in coma kan raken. De ontsporing is meestal te stoppen met een glucose-infuus, maar kan wel schade achterlaten in het lichaam.

Deze patiënten hebben vaak een verzwakte hartspier en kunnen hartritmestoornissen hebben. Hun organen - lever, nieren - zijn vaak aangedaan door de ziekte en ze hebben meestal last van zwakke, slappe spieren (hypotonie).

Milde infantiele vorm

Ook bij de milde infantiele vorm van VLCADD krijgen kinderen de eerste symptomen in hun eerste levensmaanden. Deze zijn echter milder dan hierboven beschreven. Bij deze patiëntjes is het hart niet aangedaan. Wel hebben zij symptomen in de spieren: die zijn slap en verzwakt door te lage bloedsuikerspiegels. De lever is vaak aangedaan door de ziekte.

Adulte vorm

Patiënten met deze vorm van VLCADD krijgen voor het eerst last van de symptomen van de ziekte in hun tienerjaren of op jong-volwassen leeftijd. Zij hebben voornamelijk problemen met hun spieren en met hun lever. De spieren worden zwakker en vaak gaat er spierweefsel verloren. Ook hebben ze vaak last van lage suikerspiegels in hun bloed.

Een decompensatie treedt op tijdens een (banale) infectie met progressief toenemende sufheid, braken, evolutie naar coma en acuut ademhalings- en hartstilstand.

Tijdens decompensatie is de lever licht vergroot. Adolescenten en volwassenen kunnen klagen over spierpijnen na inspanning en er is een risico van spieraafbraak of rhabdomyolysis.

Sudden infant death syndrome (wiegedood) werd vroeger vaak geassocieerd met MCAD deficiëntie, doch VLCADD is de meest frequente stoornis in de vetzurenverbranding die aanleiding geeft tot plots overlijden van de zuigeling.

Diagnostiek:

Acylcarnitines in een gedroogd bloedspotje geven de diagnose in de neonatale screening door verhoogde concentraties van C14:1 acylcarnitine en/of een verhoogde ratio tussen C14:1/C2 acylcarnitines, in stabiele omstandigheden in de neonatale periode, en tijdens decompensatie op latere leeftijd. De techniek die hiervoor aangewend wordt is de tandem-massaspectrometrie of MS/MS. Opgelet: de afwijkende parameters verdwijnen snel uit het bloed onder toediening van glucose en goed gevoede toestand, zodat de diagnose kan gemist worden.

Er dient steeds een onderzoek naar de resterende enzymactiviteit te gebeuren op lymfocyten (AMC, Amsterdam) om de ernst van het defect in te schatten wat ook implicaties heeft voor de behandeling:

<10% rest enzymactiviteit geeft een verhoogd risico voor het ontwikkelen van orgaanaantasting, hypoglycemie en decompensatie; en dient behandeld met dieettherapie.

Behandeling:

VLCADD is niet te genezen. Wel is de ziekte te behandelen, waardoor de gevolgen enigszins beperkt worden gehouden. Het belangrijkste onderdeel van de behandeling is het voorkomen van vasten. Met andere woorden: kinderen met VLCADD moeten eten met niet te lange tussenpozen. Hoe precies de voeding geregeld moet zijn, verschilt per kind en hangt bovendien af van de leeftijd van het kind. Hier geldt: hoe jonger het kind is, des te vaker de voedingen moeten zijn (nuchter tot max. 4-6 uur). Sommige kinderen hebben extreem strakke voedingstijden en een extra nachtvoeding nodig om de symptomen van VLCADD te voorkomen.

Voor nachtvoeding kan het nodig zijn dat de patiënt neus-maagsonde krijgt, of uiteindelijk een PEG-sonde (een sonde waardoor de voeding via een slangetje direct door de buikwand in de maag wordt gebracht).

Naast een strak voedingsregime (vaak eten), krijgen kinderen vaak aangepaste voeding, waarin lange keten vetten zoveel mogelijk vermeden worden. De kinderen krijgen daarnaast extra koolhydraten en kortere keten vetten (middellange keten vetzuren of MCT). Deze MCT vetten kunnen de patiënten wel goed afbreken, waardoor ze toch voldoende energie kunnen produceren.

Ondanks alle maatregelen kunnen er, net als bij andere vetzuoxydatiestoornissen, toch problemen ontstaan, bijvoorbeeld als een patiëntje een infectie heeft opgelopen en niet wil eten. Al snel zal dan de bloedsuikerconcentratie dalen tot te lage waarden. Hierdoor wordt het kind apatisch of slaperig. In dat geval is het belangrijk om het patiëntje drankjes met veel Glucose te geven. Soms lukt dat niet, omdat een infectie vaak gepaard gaat met overgeven. In

dat geval is een ziekenhuisopname nodig, waar met spoed een glucose-infuus moet worden aangelegd.

De behandeling bestaat, zoals hierboven reeds werd aangegeven, uit frequente, gespreide voedingen met introductie van trage koolhydraten (o.a. maizena voor de nacht). Een episode van dreigende decompensatie wordt opgevangen door oraal glucose of glucosepolymeren in water opgelost (Fantomalt® of Caloreen®) of door toediening van glucose intraveneus.

Nuchter blijven dient steeds voorkomen te worden.

L-carnitine kan secundair deficiënt zijn bij deze patiënten. Suppletie ervan moet met de nodige omzichtigheid gebeuren daar lang keten vetzuren acylcarnitines toxisch zijn (o.a. geven aanleiding tot hartritme stoornissen).

Genetica

Autosomaal recessief overerfbare stofwisselingsziekte. Mutatie analyse is mogelijk.