

## Organische Acidemieën of Organische Acidurieën

Het koolstofskelet van aminozuren is een uitstekende brandstof, die in de mitochondriën kan worden verbrand tot koolzuurgas. Wanneer worden aminozuren verbrand eerder dan te gebruiken voor het maken van eiwitten en andere aminozurenafgeleiden (vb. amines):

- Het bestaan van een overschot aan aminozuren opgenomen uit de voeding. De lever zal deze aminozuren gebruiken voor de omzetting tot glucose of vetzuren en verbranden om de eigen energiebehoeften te dekken;
- Tijdens een periode van vasten waarbij de lever de stroom van aminozuren, die in het bloed, verschijnt door afbraak van spiereiwitten omzet tot glucose (neoglucogenese) of ketonlichamen (ketogenese);
- De afbraak of katabolisme van aminozuren verloopt via diverse stofwisselingsbanen: de afbraak van de vertakte keten aminozuren leucine, isoleucine en valine delen een aantal enzymes actief in deze stofwisselingsbanen. In de verschillende stappen in de afbraak van deze vertakte keten aminozuren kan het fout lopen waarbij giftige en zure metabolieten worden gevormd die in het bloed terecht komen en door de nieren uit het lichaam worden verwijderd: organische acidemie en organische acidurie.
- Organische acidemie/Organische acidurie: aanzuren van het bloed of metabole acidose met positieve anion gap door accumulatie van zure metabolieten (afbraakproducten van de vertakte keten aminozuren) en stijging van ketonen (ketoacidose) en melkzuur (lactaat acidemie) secundair aan de metabole decompensatie. Het bloed ammoniak stijgt eveneens door een slecht functioneren van de ureumcyclus. De bloedsuiker kan gedaald (hypoglycemie) zijn. Een tekort van calcium in het bloed treedt op doordat dit mineraal gebonden aan organische zuren verloren gaat met de urine. Sommige van deze zuren hebben een specifieke geur (vb.: ahornsiroop bij Maple Syrup Urine Disease).
- Kliniek: hersenen-encefalopathie, snel evoluerend naar “metabool coma”; onderdrukking van het beenmerg met thrombopenie, leucopenie en zelfs pancytopenie; snelle, diepe ademhaling wegens de “verzuring” van het bloed.
  - Neonatale vorm: voedingsproblemen, sufheid met snelle evolutie naar diep coma, hypotonie met strekkrampen van de ledematen, spiertrekkingen, epilepsie, ademhalingsstoornissen met evolutie naar ademhalingsinsufficiëntie, uitdroging, beenmergdepressie, multi-orgaan falen en zwelling van de hersenen (hersenoedeem). De decompensatie kan fataal verlopen zelfs bij tijdig ingrijpen en behandeling.
  - Chronische intermitterende vorm: episodes van sufheid, coma, ketoacidosis, ataxie of evenwichtsstoornissen, epilepsie, neurologische uitvalsverschijnselen, uitdrogingsverschijnselen en Reye-like syndroom (encefalopathie door hersenoedeem, hyperammoniëmie en ernstige leverstoornissen).

- Chronische progressieve vorm: voedingsstoornissen, braken, voedselweigering, slechte gewichtstoename spierzwakte, psychomotorische ontwikkelingsstoornis en veelvuldige infecties (vb. chronische candidose!).

### **Isovaleriaanacidemie (IVA)**

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/334.000
- Verloop van de ziekte

Geïsoleerde isovaleriaanzuuracidemie is een autosomaal recessief overerfbare ziekte, veroorzaakt door deficiëntie van het enzym isovalerylcoA dehydrogenase.

Deze aandoening kan in de neonatale periode acute episodes met metabole acidosis veroorzaken gekenmerkt door braken en coma. Er bestaat ook een chronische intermitterende vorm met terugkomende episodes van acidosis.

Zuigelingen die de acute vorm overleven, zijn op latere leeftijd blootgesteld aan een chronische vorm van acidosis. De urine heeft een typische geur van zweetkousen.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing van isovaleriaanzuuracidemie aan de hand van de MS/MS techniek gebeurt door meten van de concentratie van acylcarnitine C5. De diagnose wordt bevestigd door analyse van organische zuren in urine, verhoogde ammoniëmie, enzymdiagnostiek op lymfocyten of fibroblasten, en in tweede tijd door moleculair genetisch onderzoek.

Deze stoornis heeft een goede prognose indien de concentratie van het neurotoxische isovaleriaanzuur onder controle blijft door een dieet vergelijkbaar met dat voorgeschreven bij PKU en door toediening van L-carnitine en glycine. Dit leidt tot een normale ontwikkeling van het kind. In geval van acute crisis door katabole status door ziekte, dient alle eiwitname gestopt te worden en dienen hoge dosissen glucose, met eventueel insuline, toegevoegd te worden.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt IVA tot ernstige acidose met coma en mogelijk overlijden als gevolg. Het optreden van de eerste symptomen gebeurt pas enkele dagen tot weken na de geboorte. IVA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling levert goede vooruitzichten op een goede motorische en mentale ontwikkeling op.

### **Methylmalonacidemie (MMA)**

Prevalentie: 1/111.333

- Verloop van de ziekte

Methylmalonacidemie (MMA) is een stofwisselingsziekte gekenmerkt door stoornis in de afbraak van de aminozuren isoleucine, valine, threonine, de oneven keten vetzuren en de zijketens van cholesterol als gevolg van een defect in het enzym methylmalonylcoA mutase of in het metabolisme van de cofactor adenosylcobalamine (vitamine B12).

Decompensatie leidt tot een metabool coma met risico op overlijden en blijvende hersenschade (necrose in de hersenen, intracerebrale bloedingen).

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing van MMA via de MS/MS techniek gebeurt door meten van de concentratie van C3-carnitine. De diagnose wordt bevestigd door organische zuren analyse in urine en enzymdiagnostiek op fibroblasten. Moleculair genetisch onderzoek is mogelijk.

Sommige patiënten normaliseren volledig na vitamine B12 toediening; de meeste patiënten dienen met dieet behandeld te worden vergelijkbaar met PKU en met bijkomende suppletie met L-carnitine en behandeling met metronidazole.

Laattijdige complicaties kunnen optreden vooral indien de behandeling minder optimaal was. De complicaties zijn vertraagde lengtegroei waardoor een te klein gestalte (door groeihormoondysfunctie), osteoporosis, bewegingsstoornissen en terminale nierinsufficiëntie. Het optreden van mentale retardatie kan voorkomen worden indien het dieet strikt gevolgd wordt. Follow-up in een gespecialiseerd centrum is aangewezen.

Bij evolutie naar nierinsufficiëntie kan niertransplantatie overwogen worden.

Levertransplantatie verlaagt het risico op ontwikkelen van nierinsufficiëntie niet en kan eveneens niet voorkomen dat acute beschadiging van de hersenen optreedt als gevolg van een 'metabolic stroke'.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt MMA tot een ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, treden frequent motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen op.

De eerste symptomen worden pas enkele dagen tot weken na de geboorte gezien.

MMA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling vermijdt vroegtijdig overlijden. Zelfs na behandeling is neurologische schade niet volledig te vermijden. Vitamine B12-gevoelige vormen hebben een betere prognose.

### **Propionacidemie (PA)**

- Prevalentie in Vlaanderen: 0
- Verloop van de ziekte

Deze aandoening wordt veroorzaakt door een defecte enzymwerking in de afbraak van aminozuren. Bij PA is er een defecte werking van het propionyl-CoA carboxylase enzym.

PA kan reeds in de neonatale periode metabole acidose veroorzaken (met zware neurovegetatieve symptomen lijdend tot coma). Mildere vormen kunnen in op kindertijd voorkomen. Decompensatie leidt tot metabool coma met risico op overlijden of blijvende hersenbeschadiging.

- Opsporing, diagnose en behandeling:

De ziekte wordt opgespoord door het meten van de concentratie van acylcarnitine C3, wat kan bevestigd worden door analyse van de organische zuren in urine en enzymdiagnostiek op fibroblasten. Moleculair genetische diagnose is mogelijk.

De behandeling bestaat uit een aangepast eiwitarm dieet, vergelijkbaar met dat voorgeschreven bij PKU, en daarnaast toediening van L-carnitine en behandeling met metronidazole.

In tegenstelling tot MMA is het ziekteproces moeilijker te controleren, zelfs met intensieve dieetbegeleiding. De behandeling bij deze patiëntjes is vroegtijdige levertransplantatie om hersenbeschadiging te beperken. Zelfs na levertransplantatie zijn acute aantastingen van de hersenen mogelijk als gevolg van een 'metabolic stroke'.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt PA tot ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, worden nadien motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen gezien.

Het optreden van de eerste symptomen gebeurt pas enkele dagen tot weken na de geboorte. PA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling vermijdt vroegtijdig overlijden. Desondanks de therapie is neurologische schade echter niet volledig te vermijden.

### **Glutaaracidemie type I (GA)**

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/334.000
- Verloop van de ziekte

Glutaaracidemie type I, autosomaal recessief overerfbare aandoening, wordt veroorzaakt door een defecte werking van het enzym glutaryl-CoA dehydrogenase, werkzaam in het lysine en tryptofaan metabolisme. Dit enzym heeft als cofactor flavine adenine dinucleotide, afkomstig van vitamine B2.

De symptomen in de eerste levensjaren zijn gestoorde bewegingen en spiertonus en macrocefalie. De motorische problemen zijn vaak progressief. Tijdens een koortperiode kunnen de patiënten (leeftijd: tussen zes en twaalf maand) decompenseren en ernstige, blijvende neurologische beschadiging oplopen (encefalopathische crisis).

De aandoening is zeer moeilijk op te sporen via organische zuren analyse op urine (GC-MS). Behandeling dient gestart te worden vooraleer de patiëntjes tijdens een koortsepisode decompenseren (tussen zes en twaalf maand) en ernstige, blijvende neurologische schade oplopen (encefalopathische crisis) en/of een decompensatie vergelijkbaar met een MCAD deficiëntie.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing via de MS/MS techniek is eveneens met de nodige omzichtigheid te behandelen: discrete verhogingen van het acylcarnitine C5-DC dienen verder onderzocht te worden door enzymdiagnostiek op lymfocyten of gekweekte huidfibroblasten. Moleculair genetisch onderzoek is mogelijk.

Dieetbehandeling, vergelijkbaar met PKU doch hier met beperking vooral van lysine en tryptofaan. Suppletie met L-carnitine en riboflavine heeft een bewezen gunstig effect op het voorkomen van decompensatie en ontwikkelen van ernstige neurologische verschijnselen (spasticiteit, dystonie, ernstige motorische invaliditeit).

Voor glutaaracidemie type 1 is in de literatuur een gunstig effect beschreven door vroegtijdige opsporing met behulp van massascreening en vroegtijdige behandeling om neurologische schade te voorkomen (Hoffmann GF, Neuropediatrics 1996,27:115).

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt glutaaracidemie type I tot een ernstige encefalopathische crisis met motorische en mentale retardatie en zelfs overlijden tot gevolg.

Het eerste symptoom is meestal het optreden van macrocefalie (te groot hoofd). Verder ontwikkelt het kind zich normaal tot het ogenblik dat een acute crisis ontstaat.

Glutaaracidemie type I is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling kan in vele gevallen een encefalopathische crisis vermijden, waardoor een goede motorische en mentale ontwikkeling mogelijk is. Eenmaal neurologische schade opgetreden is, is de prognose niet goed.

### **Maple Syrup Urine Disease (MSUD)**

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/334.000
- Verloop van de ziekte:

De aandoening wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzymcomplex vertakte keten 2-ketozuur dehydrogenase. Dit leidt tot te hoge concentraties van leucine, isoleucine, valine en de overeenkomende ketozuren in serum, urine en ruggenmergvocht.

Er bestaan verschillende vormen van MSUD, gaande van matige tot zeer ernstige stoornis.

Bij de ernstige vorm van de aandoening kunnen al in de eerste levensweek zware neurologische symptomen (afwezige reflexen of te zwakke reflexen) voorkomen. De kinderen hebben ook een typische zoete esdoornsiroopachtige geur (maple syrup), die berust op excretie in lichaamsvochten van de geaccumuleerde 2-ketozuren.

Afhangend van de ernst van de aandoeningen kunnen al dan niet ernstige ontwikkelingsstoornissen optreden mogelijk uitgelokt door infecties of verhoogde inname van aminozuurrijke voedingsstoffen.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing van MSUD via de MS/MS techniek gebeurt aan de hand van de meting van de concentraties van de aminozuren leucine, isoleucine en valine. Eventueel kan ook het doseren van 2-ketozuren in de urine gebruikt worden als bijkomend diagnostisch middel.

Enzymdiagnostiek gebeurt op fibroblasten. Moleculair genetisch onderzoek is mogelijk.

De behandeling bestaat uit het volgen van een levenslang aangepast dieet (vergelijkbaar met PKU) met uitzondering dat hier niet de hoeveelheid fenylalanine doch wel deze van de vertakte keten aminozuren beperkt wordt bijkomende behandeling omvat toediening van het vitamine thiamine (vitamine B1), een cofactor van het enzym, en eventueel L-carnitine.

De aandoening heeft een goede prognose onder dieetbehandeling op voorwaarde dat de diagnose en de daaropvolgende behandeling gestart wordt voor het einde van de eerste week na de geboorte waarbij gestreefd wordt naar een snelle daling van de serumspiegels van het aminozuur leucine (belangrijk bij ontstaan van hersenoedeem en coma).

- Argumenten voor screening

Onbehandeld, of laattijdig behandeld leidt Maple Syrup Urine Disease tot irreversibele neurologische schade of de dood.

Bij MSUD zijn het tijdstip van optreden en ernst van de symptomen zeer variabel. Bovendien is de klassieke vorm zo ernstig dat onbehandeld de kinderen binnen enkele dagen tot weken kunnen overlijden.

MSUD is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Het vroegtijdig instellen van de behandeling vermijdt neurologische problemen en vroegtijdig overlijden.