

10. Alkaptonurie (homogentisaat 1,2-dioxygenase deficiëntie)

Synoniemen:

AKU

Homogentisaat 1,2- dioxygenase deficiëntie

Homogentisic acid oxidase deficiency

Meest gebruikte naam:

Alkaptonurie

Inleiding

Alkaptonurie 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.

Alkaptonurie was een van de eerste stofwisselingsziekten, die Garrod in 1902 ontdekte. Garrod is de grondlegger van de erfelijke metabole ziekten.

Achtergrond

Eiwitten en aminozuren

In onze voeding kunnen we drie verschillende soorten voedingsstoffen onderscheiden: vetten, koolhydraten (suikers) en eiwitten. 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. Alle eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

Behalve als bouwstenen van eiwitten spelen de aminozuren een belangrijke rol in de stofwisseling van levende cellen. Vele aminozuren zijn voorlopers van belangrijke biomoleculen, zoals vitamines, purines, pyrimidines, porfyrienes en hormonen. Ook kunnen aminozuren afhankelijk van de behoefte, verwerkt worden tot glucose (en

glycogeen) of “verbrand” worden via de zogenaamde citroenzuurcyclus, zodat er energie ontstaat.

De aminozuren worden onderverdeeld in essentiële aminozuren en niet-essentiële aminozuren. Essentiële aminozuren haalt de mens uit het voedsel, omdat het lichaam ze niet zelf kan maken. Fenylalanine is een voorbeeld van zo'n essentieel aminozuur. Tyrosine wordt in het metabolisme gemaakt uit fenylalanine. Niet-essentiële aminozuren maakt de mens zelf.

Stoornissen in de aminozuurstofwisseling

Alkaptonurie behoort tot de groep van stoornissen in de aminozuurstofwisseling. Patiënten met alkaptonurie hebben problemen met de afbraak van het aminozuur tyrosine. Stoornissen in de aminozuurstofwisseling kunnen het resultaat zijn van een gestoorde afbraak van aminozuren of het onvermogen van het lichaam om aminozuren in de cel te krijgen. Dit zorgt voor een ophoping van één of meerdere aminozuren of van tussenproducten.

Het defecte of ontbrekende enzym bij alkaptonurie

Alkaptonurie wordt veroorzaakt door een defect in het enzym 1,2-homogentisaat dioxygenase. Door een erfelijke afwijking werkt dit enzym niet goed bij patiënten met alkaptonurie.

Zeldzaamheid

Alkaptonurie is een zeldzame ziekte. Het is niet precies bekend hoe vaak de ziekte voorkomt in Nederland.

Andere stoornissen in het tyrosine metabolisme

Behalve alkaptonurie bestaat er nog een aantal andere afwijkingen in de stofwisseling van tyrosine. Dit zijn:

Tyrosinemie type 1 (defect in het enzym fumarylacetoacetate hydrolase)

Tyrosinemie type 2 (defect in het enzym tyrosine aminotransferase)

Tyrosinemie type 3 (defect in het enzym 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase)

Hawkinsurie (defect in het enzym 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase)

Alkaptonurie (defect in het enzym homogentisaat dioxygenase)

Symptomen

Patiënten met alkaptonurie hebben geen symptomen als kind. Het enige opvallende verschijnsel dat vanaf de vroege jeugd aanwezig kan zijn, is dat de urine van alkaptonurie-patiënten donker bruin verkleurt als het enige tijd aan de lucht wordt blootgesteld. Omdat niemand zijn urine “zomaar” een tijdje laat staan, leidt dit gegeven vrijwel nooit tot ontdekking van de ziekte. Wel wordt de ziekte soms bij zeer jonge kinderen ontdekt, doordat hun natte luiers donker bruin kleuren.

De meeste patiënten vertonen rond hun dertigste levensjaar pigmentvorming in hun oogbollen en in het kraakbeen van hun oren. Die pigmentvorming kan ook elders optreden, onzichtbaar in kraakbeenweefsels, maar ook in de huid, bijvoorbeeld op de neus of de handen. De verkleuringen zijn grijs, zwart of blauw-achtig. Vanwege de okerkleur onder de microscoop, wordt de pigmentafzetting ook wel ochronose genoemd.

Vanaf hun dertigste tot veertigste levensjaar krijgen patiënten echter te maken met ernstiger ziekteverschijnselen. Zij ontwikkelen ernstige artritis, die soms doet denken aan reuma, omdat de ziekte acuut kan opvlammen. Vaak beginnen de klachten in de rug of in de gewrichten van knie en heup. Naast pijn, hebben patiënten een ernstige beperking in de beweeglijkheid van gewrichten. Ook groeien gewrichten vaak aan

elkaar vast, met name in de wervelkolom. Hoewel sommige gewrichten door kunstexemplaren vervangen kunnen worden, kunnen de symptomen er uiteindelijk toe leiden dat patiënten rolstoelafhankelijk of zelfs bedlegerig worden. Dit gebeurt meestal pas rond het zestigste levensjaar. De gewrichtsproblemen zijn erger bij mannen dan bij vrouwen.

Als alkaptonuriepatiënten ouder worden kunnen ze hartziekten en nierstenen krijgen. Over het algemeen lijkt de levensverwachting van alkaptonuriepatiënten niet verlaagd.

Diagnose

In de meeste gevallen zijn de klinische symptomen van patiënten dusdanig duidelijk dat de diagnose alkaptonurie gemakkelijk gesteld wordt. Eventueel kan daarbij onderzoek naar de uitscheiding van homogentisinezuur in de urine worden verricht. De diagnose kan worden bevestigd met enzymonderzoek, maar dit wordt zelden gedaan, omdat men daarvoor een stukje uit de lever moet wegnemen. Een andere manier om de diagnose te bevestigen is DNA onderzoek. Omdat hiervoor slechts het bloed hoeft te worden onderzocht, verdient dit de voorkeur.

Behandeling

Alkaptonurie is niet te genezen. Ook is er niet echt een behandeling die de symptomen van de ziekte kan voorkomen. De behandeling is dan ook meestal voornamelijk gericht op het verlichten van de symptomen, bijvoorbeeld met fysiotherapie en orthopedische hulpmiddelen of operaties.

Een mogelijke behandeling die wel eens bij jongere patiënten wordt ingezet, is het volgen van een eiwitbeperkt dieet. Daarbij krijgen patiënten verminderde hoeveelheden van de aminozuren fenylalanine en tyrosine, die zij niet kunnen afbreken. Zo wordt voorkomen dat er grote hoeveelheden homogentisaat gevormd wordt. Ook kunnen grote hoeveelheden vitamine C (ascorbinezuur) (0,5-1 g/dag) gegeven worden om pigmentvorming van homogentisaat tegen te gaan. Hoewel de resultaten daarvan gunstig lijken, is er geen bewijs dat dit op de lange termijn effect heeft.

Daarnaast lijkt een aantal volwassen patiënten baat te hebben bij behandeling met het medicijn NTBC (nitisinone), dat ook aan tyrosinemie type 1 patiënten gegeven wordt. Het medicijn zorgt voor een vermindering van homogentisaat in de urine en plasma (bloed) van de patiënt. Wel moet er dan een eiwitbeperkt dieet naast gegeven worden, omdat er een te veel aan tyrosine ontstaat, wat kan leiden tot oog-, huid- en neurologische klachten. Wat de patiënt echter merkt van een vermindering van homogentisaat is niet duidelijk. Uit een studie blijkt dat bij volwassen patiënten met artritis weinig verbetering optreden. Er zal onderzocht moeten worden of het medicijn effectief is alvorens er artritis optreedt.

Verder zijn er geen gegevens bekend van zwangere patiënten met alkaptonurie.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).