

## **124. AMACR (Alpha-methylacyl-CoA racenase deficiency)**

### **Synoniemen:**

AMACR deficiëntie

### **Inleiding**

AMACR deficiëntie 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. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

### *Peroxisomale ziekte*

AMACR deficiëntie is een peroxisomale stofwisselingsziekte. Dit zijn erfelijke aandoeningen waarbij er een stoornis is in de peroxisomen. Peroxisomen zijn kleine onderdelen van de cel die door middel van enzymen zorgen voor de afbraak van afvalstoffen en de opbouw van belangrijke bestanddelen zoals vetzuren en galzuren. Enzymen zijn eiwitten die chemische reacties begeleiden. Bij peroxisomale ziekten raakt de afbraak van afvalstoffen en opbouw van belangrijke bestanddelen verstoord, waardoor afvalstoffen zich kunnen ophopen in de cellen en bepaalde bestanddelen niet goed worden aangemaakt. De opeenstapeling van afvalstoffen kan giftig zijn en tekorten bemoeilijken het functioneren van de cellen. Dit veroorzaakt ten slotte schade aan organen en weefsels.

### *Galzuren en vetzuren*

Bij personen met AMACR deficiëntie functioneert het enzym AMACR in de peroxisomen niet goed. Dit enzym speelt een belangrijke rol in de aanmaak van galzuren en de afbraak van het vetzuur pristaanzuur. Doordat het AMACR enzym niet goed werkt kunnen galzuren niet voldoende worden aangemaakt en stapelen de tussenproducten (galzuurintermediären genoemd) op in het bloed en in sommige organen. De peroxisomale galzuurintermediären die stapelen in personen met AMACR deficiëntie zijn dihydroxycholestaanzuur (DHCA) en thrihydroxycholestaanzuur (THCA). Het tekort aan normale galzuren kan voor problemen zorgen met de opname van vet uit de darm en de opname van vet-oplosbare vitamines (vitamine A, D, E en K) in de darm. Het AMACR enzym ook zorgt voor de afbraak van pristaanzuur. Dit is een vetzuur dat wordt opgenomen uit de voeding en opstapelt in bloed en in sommige organen indien het AMACR enzym niet goed functioneert.

### **Symptomen**

Een groot deel van de personen met AMACR deficiëntie heeft geen klachten voor de volwassen leeftijd. Bij kinderen kunnen verhoogde leverwaarden aanwezig zijn zonder dat ze hier klachten van ondervinden. Op jongvolwassen leeftijd kunnen er pigmentvlekken in het netvlies (retinitis pigmentosa) ontstaan waardoor het zicht achteruit gaat. Personen kunnen last krijgen van schade aan het uiteinde van de zenuwen (polyneuropathie) of geheugenproblemen. In een later stadium krijgen sommige personen problemen met het evenwicht en de coördinatie van bewegingen, wat ataxie wordt genoemd. Op volwassen leeftijd is er mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van schade aan de lever, waar personen zelf niet per se klachten

van hoeven te ondervinden. Als er echt littekenweefsel ontstaat in de lever dan is er ook een risico op het ontstaan van leverceltumoren. De mate waarin personen met AMACR deficiëntie last krijgen van bovenstaande problemen en op welke leeftijd kan enorm variëren. Omdat AMACR deficiëntie een hele zeldzame aandoening is waarbij wereldwijd maar enkele tientallen personen bekend zijn met deze aandoening, is op dit moment nog niet goed te voorspellen wat het beloop is van deze aandoening en welk deel van de personen met AMACR deficiëntie welke symptomen krijgen en in welke mate.

### **Diagnose**

De diagnose AMACR deficiëntie wordt gesteld op basis van een verhoogde waarde van de peroxisomale galzuurintermediären dihydroxycholestaanzuur (DHCA) en trihydroxycholestaanzuur (THCA) in het bloed. Deze intermediären zijn tussenproducten van de galzuuraanmaak, die niet goed verloopt omdat het AMACR enzym niet goed functioneert. Omdat deze tussenproducten niet goed worden afgebroken is de waarde hiervan in het bloed verhoogd. Daarnaast is er sprake van een verhoogde waarde in bloed van de vetzuren pristaanzuur en in sommige gevallen fytaanzuur. De definitieve diagnose wordt gesteld door naast bovenstaande biochemische onderzoeken ook DNA-onderzoek naar het AMACR gen te doen. De diagnostiek kan ook andersom verlopen: omdat er tegenwoordig vaker genetisch onderzoek wordt verricht bij onbegrepen afwijkingen kan er ook eerst een DNA-afwijking in het AMACR gen gevonden worden. Dan moet de diagnose biochemisch bevestigd worden.

### **Behandeling**

Op dit moment is er geen bewezen effectieve behandeling voor personen met AMACR deficiëntie. Door middel van een dieet kan worden geprobeerd de stapeling van het vetzuur pristaanzuur tegen te gaan indien dit verhoogd is. Dit vetzuur (onderdeel van vet) zit met name in zuivelproducten, rundvlees, lamsvlees en een aantal soorten zeevis en schaal- en schelpdieren. Van andere peroxisomale aandoeningen waarbij er sprake is van stapeling van de galzuurintermediären DHCA en THCA is bekend dat cholzuur behandeling kan leiden tot een verlaging van deze schadelijke stoffen. Mogelijk is dit ook het geval voor personen met een AMACR deficiëntie, maar dit is nog niet onderzocht. In het Amsterdam UMC wordt momenteel een onderzoek gestart naar behandeling met cholzuur. Mogelijk kan deze behandeling helpen om opstapeling van de galzuur-tussenproducten te helpen verlagen. Voor sommige klachten ten gevolge van de AMACR deficiëntie is een ondersteunende behandeling mogelijk. Zo kunnen tekorten aan vet-oplosbare vitamines (vitamine A, D, E en K) worden aangevuld indien er een tekort bestaat. Verder is het belangrijk dat personen met een AMACR deficiëntie regelmatig worden gecontroleerd door een arts die bekend is met de aandoening, zodat er kan worden gescreend op bijvoorbeeld het ontstaan van schade aan de lever.

### **Erfelijkheid**

Het menselijke lichaam bestaat uit allemaal cellen. In de kern van elke cel is erfelijk materiaal aanwezig. Dit noemen we DNA. Het DNA bevat alle erfelijke eigenschappen. Dat DNA is er in tweevoud: de helft van het DNA komt van de vader en de andere helft van de moeder. De chromosomen bevatten opgerolde DNA-strengen. Er zijn normaal gesproken per cel 22 gelijke paren chromosomen (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en bij een vrouw twee X

chromosomen en bij een man een X en een Y chromosoom heeft. De chromosomen bevatten de genen die met een hele lange streng letters een recept of code vormen voor één erfelijke eigenschap. Ook de genen bestaan dus voor de helft uit materiaal afkomstig van vader en voor de andere helft uit materiaal afkomstig van moeder.

#### *Autosomaal recessieve overerving*

AMACR deficiëntie erft autosomaal recessief over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel mannen als vrouwen kunnen de aandoening krijgen. Ook is het afwijkende deel van het gen ondergeschikt aan het functionele gen afkomstig van het andere chromosoom. Dit wordt bedoeld met de term recessief. Dit betekent dat dragers van één afwijkend gen daarvan geen klachten hebben, omdat het functionerende gen op het andere chromosoom de taak van het afwijkende gen compenseert.

Er zijn dus twee afwijkende genen nodig om ziekteverschijnselen te hebben. Een persoon met een autosomaal overervende stofwisselingsziekte heeft van allebei de ouders precies het afwijkende deel van het gen geërfd. Bij deze persoon zorgt deze combinatie voor een genetische code die niet werkt. Hierdoor kan één enzym of eiwit niet of niet voldoende worden gemaakt. Dat zorgt voor de ziekteverschijnselen.

#### *Dragerschap en overerving*

In de meeste gevallen hebben beide ouders zelf nergens last van. Zij zijn dan gezonde dragers. Het functionerende gen op het andere chromosoom zorgt ervoor dat het benodigde enzym of eiwit bij hen voldoende aangemaakt wordt. Elk mens heeft ongeveer 25.000 genen. Elk mens draagt tenminste zeven recessieve afwijkende genen met zich mee. Deze afwijkende genen maken ons deels tot unieke individuen, maar zorgen er dus ook voor dat er een kind geboren kan worden met een erfelijke aandoening. In veel gevallen zonder dat die aandoening in de familie voorkomt en zonder dat ouders wisten dat zij drager zijn.

Wanneer beide ouders drager zijn van hetzelfde afwijkende AMACR gen hebben ze bij elke zwangerschap een kans van 1 op 4 (25%) op een kind met AMACR deficiëntie. Ook hebben ze 75% (3 op 4) kans op een kind dat niet ziek is. Van de gezonde kinderen zal 2/3, net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft in zijn of haar DNA.