

160. Trimethylaminurie (fish odour syndrome)

Synoniemen:

Trimethylaminuria
Trimethylaminoacidurie
Fish (mal)odor syndrome
Vissegeursyndroom
TMAU
FOS

Meest gebruikte naam:

Trimethylaminurie

Inleiding

Trimethylaminurie 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. Soms heeft dat tot gevolg dat een bepaalde stof niet meer kan worden omgezet en zich ophoopt in de cel. Maar bij andere stofwisselingsziekten kan een stof juist niet meer worden geproduceerd, of ontstaat er een energietekort. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

De eerste patiënt met trimethylaminurie (TMAU) was beschreven in 1970. Er bestaat primaire TMAU, waarbij er te weinig enzym gemaakt wordt als gevolg van een genafwijking. Patiënten krijgen vaak op jonge leeftijd al symptomen. En er bestaat secundaire TMAU, die op latere leeftijd klachten geeft (rond de puberteit). Bij deze patiënten worden echter geen genafwijkingen gevonden. Waarschijnlijk zorgen andere factoren, zoals hormonen, voor een verminderde enzymactiviteit. Bij secundaire TMAU treden klachten vaak op in episoden en vrouwen relateren hun klachten vaak aan hun menstruele cyclus.

Trimethylamine

Ons voedsel bevat normaalgesproken eiwitten (die o.a. uit stikstof bestaan). In onze dikke darm wordt door bacteriën de stof trimethylamine gemaakt. Hoe meer choline, carnitine en trimethylamine- N-oxide, een bestanddeel van sommige vissoorten, ons eten bevat, hoe meer trimethylamine in onze darmen geproduceerd wordt. Trimethylamine wordt vervolgens vanuit de darmen opgenomen in ons bloed en vervoerd naar de lever. In de lever wordt trimethylamine, een sterk geurende stof, normaalgesproken omgezet in het geurloze trimethylamine-N-oxide, dat vervolgens via de urine uitgescheiden wordt.

Het defecte of ontbrekende enzym

TMAU wordt veroorzaakt door een defect in de productie van het enzym flavine mono-oxygenase 3 (FMO3). Trimethylamine kan niet of onvoldoende omgezet worden in trimethylamine-N-oxide. Daardoor hoopt de stof trimethylamine zich op.

Er zijn meer dan 40 genafwijkingen in het FMO3 *gen* bekend, die TMAU veroorzaken.

Zeldzaamheid

TMAU is een zeldzame ziekte. Het is niet bekend hoe vaak de ziekte voorkomt. Het lijkt wel

of er meer vrouwelijke patiënten zijn, maar dat kan ook komen, doordat zij meer last hebben van de symptomen en daardoor eerder deze diagnose krijgen.

Symptomen

De opgehoopte trimethylamine wordt uitgescheiden via zweet, adem en urine. Hierdoor komt bij patiënten met TMAU een geur vrij die meestal wordt omschreven als de geur van rotte vis (geuren die ook worden genoemd zijn: een muffe geur, de geur van rotte eieren, afval en uitwerpselen). De intensiteit en de geur variëren en hangen af van de voeding, hormonale wisselingen, stress en de hoeveelheid zweet. Patiënten kunnen de geur vaak zelf niet ruiken.

De stof trimethylamine is onschadelijk en patiënten hebben dan ook geen lichamelijke klachten.

Sommige patiënten hebben al symptomen bij de geboorte, maar het gebeurt ook vaak dat patiënten vaak op latere leeftijd last krijgen van de ziekte, bijvoorbeeld rond de pubertijd of in de menopauze.

De ziekte heeft grote psychische implicaties. Mensen met de ziekte worden vaak gepest en voelen zich sociaal buitengesloten. Het is voor mensen met TMAU vaak moeilijk om een baan te behouden of relaties aan te gaan.

De ziekte heeft echter niets te maken met persoonlijke hygiëne, maar heeft een medische oorzaak.

Diagnose

Mensen met de ziekte kunnen de geur vaak niet ruiken. Door de onbekendheid van de ziekte en schaamtegevoel duurt het vaak jaren voordat de patiënt hulp zoekt en er een diagnose kan worden gesteld. Om te onderzoeken of de patiënt daadwerkelijk TMAU heeft kan er een bloedtest worden afgenomen om de genafwijking te bepalen. Tevens kan dit worden vastgesteld door middel van urine, waarbij gekeken wordt naar de ratio trimethylamine en trimethylamine-N-oxide in de urine na het eten van 300gram verse vis. Bij patiënten is deze ratio verhoogd.

Behandeling

De ziekte wordt behandeld door een dieet waarbij de stoffen choline, lecithine, carnitine, stikstof en zwavel worden vermeden. Deze stoffen komen in hoge mate voor in orgaanvlees (zoals lever), vis, peulvruchten, eieren, tarwe, pinda's, soja, broccoli, bloemkool en champignons. Daarnaast zijn er ook patiënten die melk en rood vlees vermijden.

Aanvullende tijdelijke maatregelen die soms worden voorgeschreven zijn het gebruik van bepaalde antibiotica of probiotica. De antibiotica worden gegeven om het aantal bacteriën in de darm te verminderen, (de zogenaamde selectieve darmdecontaminatie SDD), zodat er minder trimethylamine in de darm gemaakt kan worden. Probiotica kunnen ervoor zorgen dat de goede bacteriën, die geen trimethylamine maken, in voldoende mate in de darm komen. Bij patiënten die na een antibioticakuur probiotica gebruiken, duurt het langer voor ze weer een antibioticakuur nodig hebben.

Een andere benadering is om te voorkomen dat trimethylamine in de darm weer opgenomen wordt door het lichaam. Preparaten, zoals geactiveerde houtskool (een koolstofvorm die door zijn speciale oppervlaktestructuur in staat is allerlei stoffen aan zich te

binden) en “interne deodorant”, die de stof koper chlorophylline bevatten, binden aan trimethylamine in de darm en voorkomen dat trimethylamine weer door het lichaam opgenomen wordt. Er is nog weinig wetenschappelijk bewijs dat deze preparaten werken, maar er zijn patiënten die er baat bij hebben. Hun kwaliteit van leven verbetert dan ook door het gebruik van deze preparaten.

Bij sommige patiënten vermindert de geur aanzienlijk door zeep met een zuurgraad (pH-waarde) van 5,5-6,5 te gebruiken.

Daarnaast is het ook belangrijk dat er aandacht is voor de mentale problemen waar patiënten met deze ziekte tegen aan lopen.

Sommige patiënten zijn door de bovengenoemde behandeling symptoomvrij, bij andere patiënten slaat de behandeling echter in mindere mate of helemaal niet aan.

Verklaringen kunnen zijn:

- De patiënt heeft geen TMAU maar een andere ziekte die de symptomen veroorzaakt.
- Bij sommige patiënten werkt het enzym slecht, maar functioneert nog wel (het kan nog wel een bepaalde hoeveelheid trimethylamine afbreken). Door middel van een dieet kan de ziekte onder controle worden gehouden.

Erfelijkheid

Hoewel de literatuur hierover soms tegenstrijdig is, wordt er over het algemeen van uitgegaan dat overerving verloopt volgens het autosomaal recessieve patroon. Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kan genezen. Het betekent meestal dat de ouders van tevoren niet hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van. Zij zijn dan “gezonde dragers” van een afwijkend gen en hebben daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Een kind met de ziekte heeft twee afwijkende genen en mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt.

Autosomaal recessief

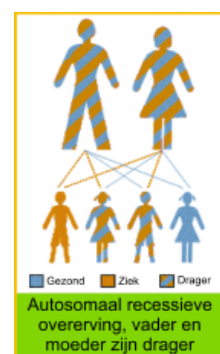
In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft.

Deze stofwisselingsziekte erft ‘autosomaal recessief’ over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn.

Daarnaast is een afwijkend gen op een van de twee chromosomen ondergeschikt aan het normale gen op het andere chromosoom

(recessief), die in dat geval compenseert. Dit gebeurt bij een “gezonde dragers”, die de ziekte dus niet zal krijgen. Er zijn dus twee afwijkende genen nodig om de ziekte te krijgen. Een kind met een stofwisselingsziekte heeft van allebei zijn ouders een afwijkend gen geërfd.

De ouders zijn niet ziek, maar zijn wel drager van het afwijkende gen. Daardoor hebben ze



25% kans (1 op 4) bij elke zwangerschap op een kind met de ziekte. Ook hebben ze 75% (3 op 4) kans op een kind dat niet ziek is. Daarvan zal $\frac{2}{3}$, net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft op zijn DNA.

Patiënten met trimethylaminurie kunnen (met een goede behandeling) normaal volwassen worden en zelf kinderen krijgen. Het hangt van hun partner af of hun kinderen ook trimethylaminurie zullen hebben. Als de partner de genafwijking niet heeft, wordt geen van de kinderen ziek, maar zijn ze wel allemaal drager van het afwijkende gen. Als de partner de genafwijking wel heeft, is er 50% kans op een ziek kind en 50% kans op een gezond kind dat wel drager is. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat hij of zij dezelfde genafwijking heeft, zeer klein.