

## **40. 3-Methylglutaconacidurie type 1 (3-methylglutaconzuur CoA hydratase)**

### **Synoniemen:**

3-Methylglutaconacidurie type 1  
3-methylglutaconzuur CoA hydratase deficiëntie  
3-methylglutaconyl CoA hydratase deficiency  
3-MG-CoA-hydratase deficiency  
MGA, type 1

Meest gebruikte naam:

3-Methylglutaconacidurie type 1

### **Inleiding**

3-Methylglutaconacidurie type 1 (MGA type 1) 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.

### **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'.

#### *Vertakte keten aminozuren*

De twintig verschillende aminozuren zijn heel verschillend van vorm. Sommige bestaan zelf weer uit een vertakte keten van kleinere onderdelen. Deze aminozuren (leucine, isoleucine en valine) noemen we vertakte keten aminozuren. Als er via de voeding meer van deze aminozuren binnenkomen dan nodig is voor een gezonde groei of onderhoud van de weefsels, worden ze afgebroken in kleinere onderdelen.

Die worden weer gebruikt als energieleverancier voor de cel. Die afbraak gebeurt in een tiental stappen, waarbij verschillende enzymen betrokken zijn. Als één van die enzymen niet werkt of ontbreekt, stapelen de tussenproducten zich op. Dat zijn allemaal zogenoemde 'organische zuren', die zich ophopen in de cellen of via een alternatieve route worden afgebroken tot stoffen die schadelijk zijn, met name voor de hersenen en het zenuwstelsel.

Omdat de organische zuren ook in het bloed en de urine terecht komen, spreken we bij deze ziekten van 'organische acidurieën' of 'organische acidemieën'. Hoewel het bij elk van deze ziekten een ander enzym is dat niet werkt, lijken ze veel op elkaar wat betreft de symptomen. Dat geldt met name voor de klassieke acidurieën: MSUD, isovaleriaanacidurie, propionacidurie en methylmalonacidurie.

Er zijn nog meer stofwisselingsziekten waarvan de naam eindigt op 'acidurie' of 'acidemie'. In feite betekent die vervoeging alleen maar dat er zure stoffen terechtkomen in de urine (acidurie) en/of in het bloed (acidemie). Alleen als dat het gevolg is van de afbraak van vertakte keten aminozuren, spreken we van organische acidurieën en geldt bovenstaand verhaal.

#### *-Methylglutaconacidurieën*

3-Methylglutaconacidurieën zijn organische acidurieën, die worden gekenmerkt door een verhoogde hoeveelheid van het organische zuur 3-methylglutaconzuur in de urine. 3-Methylglutaconzuur is een tussenproduct van de afbraak van leucine. Het kan ook gevormd worden via een zijweg van de vorming van sterolen, stoffen die van nature in het lichaam voorkomen, waarvan cholesterol de bekendste is. Er worden vier typen 3-methylglutaconacidurie onderscheiden:

- 3-Methylglutaconacidurie type 1 (3-methylglutaconzuur CoA hydratase)
- 3-Methylglutaconacidurie type 2 (Barth syndroom)
- 3-Methylglutaconacidurie type 3 (Costeff)
- 3-Methylglutaconacidurie type 4 (niet gespecificeerd)

Alleen bij type 1 is er sprake van een defect dat specifiek de leucine-afbraak verstoort. Bij de andere typen wordt 3-methylglutaconzuur via andere wegen, zoals de sterolvorming, gevormd.

#### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Bij MGA type 1 is het enzym 3-methylglutaconzuur-CoA hydratase niet of minder goed werkzaam door een mutatie in het AUH gen. Daardoor kan het aminozuur leucine niet goed door het lichaam worden verwerkt.

#### *Zeldzaamheid*

MGA type 1 is een zeer zeldzame stofwisselingsziekte. Het is niet precies bekend hoe vaak de ziekte voorkomt. In de wetenschappelijke literatuur zijn tot nu toe minder dan twintig gevallen beschreven.

#### **Symptomen**

Het ziekteverloop bij MGA type 1 kan heel verschillend zijn. De eerste symptomen kunnen optreden bij pasgeborenen of jonge kinderen. De diagnose wordt meestal pas later gesteld. De symptomen variëren van een achterstand in spraak- en taalontwikkeling tot een psycho motorische achterstand. Vasten kan lijden tot lage bloedsuiker (hypoglycemie), ophoping van zuren in het bloed en de weefsels (metabole acidose) en coma. In andere patiënten heeft lang vasten geen effect. Sommige patiënten hebben een klein hoofd (microcephalie) en progressieve

neurologische problemen waaronder spasticiteit, epileptische aanvallen en wisselende spierspanning. Ook vergroting van de lever, braken, slapeloosheid of niet willen eten komt voor.

### **Diagnose**

De klinische symptomen van MGA type 1 zijn zeer uiteenlopend zoals hierboven beschreven. De diagnose MGA type 1 wordt gesteld aan de hand van specifieke organische zuren in de urine. 3-Methylglutaconzuur zal verhoogd zijn, zoals bij alle MGA's. Daarnaast vindt men bij MGA type 1 een verhoging van de hoeveelheid 3-hydroxyisovaleriaanzuur, dat uit 3-methylglutaconzuur-CoA ontstaat. Ook kan men een lichte verhoging vinden van 3-methylglutaarzuur. Om het type MGA met zekerheid vast te stellen meet men de enzymactiviteit in bloedcellen of een stukje huid (fibroblasten). Alleen bij type 1 is de activiteit van het enzym 3-methylglutaconzuur CoA hydratase verminderd.

Het is niet bekend of dragers van deze ziekte ook opgespoord kunnen worden met het meten van de enzymactiviteit.

Prenatale diagnostiek is mogelijk en dient bij voorkeur te geschieden met behulp van DNA analyse als tenminste het genetisch defect in de index patiënt vastgesteld is.

### **Behandeling**

Net als alle andere stofwisselingsziekten is MGA type 1 niet te genezen. Er is ook geen specifieke behandeling voorhanden. De behandeling is gericht op het bestrijden van de symptomen.

Sommige patiënten hebben baat bij een dieet met een beperkte hoeveelheid leucine. Leucine is echter wel een essentieel aminozuur dat het lichaam zelf niet kan maken. Dit betekent dat er een balans gevonden moet worden tussen voldoende leucine om goed te kunnen groeien en niet teveel leucine, zodat het niet afgebroken hoeft te worden, waarbij de schadelijke zuren ontstaan. Sommige patiënten hebben een tekort aan carnitine en hebben baat bij een L-carnitine supplement.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).