

6. MSUD (vertakte keten oxo-zuur dehydrogenase)

Synoniemen:

Vertakte keten oxo-zuur dehydrogenase deficiëntie
Vertakte keten α -keto-zuur dehydrogenase deficiëntie
Branched chain ketoaciduria
Keto acid decarboxylase deficiency / deficiëntie
Branched chain α -keto acid dehydrogenase deficiency

Meest gebruikte naam:

MSUD (Maple syrup urine disease)

Inleiding

MSUD ('Maple Syrup Urine Disease') 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.

De geur van maple syrup

MSUD dankt zijn naam aan de specifieke geur die onbehandelde patiëntjes hebben. Zij ruiken zoetig, een geur die lijkt op maple syrup, een stroop die uit Canadese esdoorns gewonnen wordt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij patiënten met MSUD is het 'vertakte keten α -ketozuur dehydrogenase' enzym niet, of minder goed werkzaam. Daardoor kunnen enkele aminozuren niet goed door het lichaam van MSUD-patiënten worden verwerkt. Het aminozuur leucine is waarschijnlijk de stof die voor de meeste schade zorgt bij MSUD patiënten, maar zij kunnen ook valine en isoleucine niet goed verwerken.

Zeldzaamheid

MSUD is zeldzaam. De schatting is dat de ziekte voorkomt bij ongeveer 1 op de 200.000 nieuwgeboren kinderen. Dat betekent dat er in Nederland gemiddeld elk jaar één kindje wordt geboren met MSUD. Er zijn in Nederland een tiental patiënten. In Amerika is er een bevolkingsgroep (de Mennonieten) waarbij MSUD relatief vaak voorkomt: daar heeft van elke 380 nieuwgeboren kinderen één de ziekte.

Andere organische acidurieën

Veel organische acidurieën hebben dezelfde kenmerken als MSUD. De namen van de andere ziekten in deze categorie zijn:

Isovaleriaanacidurie

Propionacidurie

Methylmalonacidurie

3-methylcrotonyl glycinurie

Malonacidurie

3-hydroxyisoboterzuurstoornissen: semialdehyde dehydrogenase en 3-hydroxybutyraat dehydrogenase

3-methylglutaconacidurie: type 1 t/m 4

2 Methyl-3 oh- butyryl CoA dehydrogenase
2-methyl vertakte keten acyl-CoA dehydrogenase
mitochondriale acetoacetyl-CoA thiolase

Met name de eerste drie ziekten vertonen veel overeenkomsten met MSUD.

Symptomen

MSUD is één van de klassieke organoacidurieën. Hoewel die door verschillende enzymdefecten worden veroorzaakt, zijn de symptomen van die klassieke organoacidurieën nagenoeg hetzelfde. Wel is het zo dat er verschillende vormen zijn te onderscheiden waarin de ziekten zich presenteren. Hieronder worden die vormen besproken.

Ernstige, neonatale vorm

Kinderen met een ernstige organoacidurie worden meestal zonder problemen geboren, maar komen als baby van enkele dagen oud ernstig ziek in het ziekenhuis terecht. Zij houden hun voedsel slecht binnen. Ze zijn slap en slaperig en kunnen zelfs in coma raken. Met de juiste behandeling is deze acute ontregeling vaak weer ongedaan te maken. In sommige gevallen houden patiëntjes er echter wel een beschadiging aan over. Vaak uit zich dat in een ontwikkelingsachterstand. Als de diagnose duidelijk is, worden de patiëntjes behandeld met een eiwitbeperkt dieet en medicijnen (zie 'Behandeling'). Vaak hebben ze in de eerste twee tot drie jaar van hun leven ondanks de behandeling veel ontregelingen. Daarbij kunnen ze ernstig braken en epileptische aanvallen krijgen. De kinderen zijn slap en 'afwezig' en kunnen uiteindelijk in coma raken. Acute behandeling in het ziekenhuis is dan noodzakelijk. Na een aantal jaar stabiliseert de ziekte zich meestal enigszins. Veel patiënten hebben een natuurlijke afkeer van eiwitrijk voedsel.

Er is weinig bekend over het verloop van de ziekte op de langere termijn. Met name de invloed die de ziekte -ook mét behandeling- heeft op de verstandelijke ontwikkeling van het kind is onduidelijk. Hoewel sommige patiëntjes jong komen te overlijden zijn er ook patiënten die ouder worden en het op hun dieet heel goed doen.

Ongeveer de helft van de patiëntjes met de ernstige neonatale vorm overleeft uiteindelijk de ontregelingen niet en overlijdt op jonge leeftijd. In het buitenland is echter gebleken dat patiëntjes waarbij de ziekte vroeg ontdekt wordt, juist een heel gunstige prognose hebben, omdat zij vanaf hun eerste levensdagen kunnen worden behandeld. In Nederland is MSUD sinds 2007 opgenomen in de pasgeborenen screening. Dat betekent dat het verloop van de ziekte in de toekomst waarschijnlijk veel rooskleuriger is.

Intermitterende vorm

Sommige patiënten raken onder normale omstandigheden niet ontregeld door het eiwit in de voeding. Zij kunnen echter wel ontregeld raken op momenten dat hun lichaam extra energie nodig heeft, zoals bij infecties of na een vaccinatie. Zo'n ontregeling kan net zo ernstig zijn als bij patiënten met de neonatale vorm. Daarom worden ook deze patiënten na de diagnose behandeld met een eiwitbeperkt dieet, om verdere ontregelingen zoveel mogelijk te voorkomen.

Chronische vorm

De patiënten met een meer chronische organoacidurie zijn vaak al direct bij hun geboorte ontdekt, omdat een eerder broertje of zusje dezelfde ziekte heeft of eraan

overleden is. Deze patiënten worden vanaf hun geboorte al behandeld, waardoor zij veel minder ontregelingen hebben, die ook minder ernstig verlopen.

Diagnose

Voor de meeste organische acidurieën geldt dat de klinische symptomen vaak voldoende herkenbaar voor een voorlopige diagnose. Bij MSUD kan de diagnose echter gemist worden, doordat in het bloed en de urine van de patiëntjes vaak maar weinig kenmerkende stoffen zijn terug te vinden die op een organische acidurie duiden.

Om het precieze defect vast te stellen, moet laboratoriumonderzoek worden afgewacht. Daarvoor wordt bij de patiënt meestal een hielprik gedaan en/of bloed afgenomen. Ook wordt de urine van de patiënt onderzocht. Uit de combinatie van die onderzoeken volgt over het algemeen met zekerheid de diagnose MSUD.

DNA onderzoek en enzymdiagnostiek voor prenataal onderzoek

Het is op enkele plaatsen in Nederland mogelijk om via laboratoriumonderzoek de werkzaamheid van het defecte enzym vast te stellen. Dit is niet nodig voor het vaststellen van de diagnose, maar gebeurt soms als er een wens is om bij volgende zwangerschappen prenataal te testen of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft. Om dezelfde reden kan DNA onderzoek gedaan worden bij het patiëntje en zijn/haar ouders.

Het prenataal onderzoek gebeurt meestal met een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie. Een nadeel van een vruchtwaterpunctie is dat pas vrij laat in de zwangerschap is vast te stellen of het ongeboren kindje ziek is of gezond.

Hieiprik

In 2007 is de screening van pasgeborenen (de 'hieiprik') uitgebreid. Het bloed van de pasgeborenen wordt nu ook onderzocht op MSUD. Dat kan betekenen dat de diagnose al kan worden gesteld voordat het patiëntje ziekteverschijnselen vertoont. Daarmee kan de behandeling zo snel mogelijk worden ingezet, zodat schade door ontregelingen wordt voorkomen.

Behandeling

Acute behandeling

Als een kind met MSUD ernstig ontregeld is, is een acute behandeling in op de intensive care afdeling van het ziekenhuis vaak noodzakelijk. Soms is het nodig om met een dialysebehandeling de schadelijke stoffen snel uit het lichaam van de patiënt te verwijderen. Omdat het belangrijk is om er snel bij te zijn, moeten de patiëntjes voor zo'n acute behandeling terecht kunnen in het dichtstbijzijnde (streek)ziekenhuis. De verdere behandeling en controle gebeurt in een academisch ziekenhuis.

Eiwitbeperkt dieet

Ongeacht welke vorm van MSUD de patiënt heeft, is het belangrijk dat het zo weinig mogelijk binnenkrijgt van het aminozuur leucine, dat door MSUD-patiënten wordt omgezet in schadelijke stoffen. Om dat te bereiken worden patiëntjes behandeld met een eiwitbeperkt dieet. Dat houdt in dat zij heel veel normale voedingsmiddelen waar eiwit in zit, niet mogen eten. Het gaat dan bijvoorbeeld om vlees, melkproducten of brood. Voor veel van die producten zijn wel eiwit-arme alternatieven te koop, maar het volhouden van het dieet kan soms een heel gepuzzel zijn. Want tegelijkertijd moeten de kinderen ook voldoende energie binnenkrijgen om te kunnen groeien.

Omdat de kinderen wel eiwitten nodig hebben voor een goede groei, krijgen zij de andere aminozuren apart toegediend in een aminozuurpreparaat. Meestal is dit een poeder dat zij bij de maaltijd moeten innemen.

De precieze instelling van het dieet en het aminozuurpreparaat is per patiënt verschillend en verandert ook vaak met de leeftijd van de patiënt. Het gaat erom een balans te vinden tussen de het beperken van de schadelijke effecten van eiwitten en het zorgen dat de patiënt voldoende voedingsstoffen krijgt om optimaal te groeien. In tijden van ziekte, zoals infecties of koorts, verandert de stofwisseling. Daarom krijgen kinderen met een organoacidurie vaak uit voorzorg een aangepast dieet (met nog minder eiwit) als zij ziek zijn.

Sondevoeding

Door het dieet kan eten soms een strijd worden voor kinderen met een organoacidurie. Als kinderen met normaal eten onvoldoende voedingsstoffen binnenkrijgen, kunnen de ouders overwegen om (gedeeltelijk) op sondevoeding over te gaan. Dit kan de druk van het 'moeten eten' wegnemen en de conditie van de kinderen beter op peil houden.

Verloop

Het verloop van de ziekte is nog onduidelijk. Een deel van de patiëntjes overlijdt op jonge leeftijd aan de gevolgen van de ontregelingen. Als de patiënt echter goed reageert op de behandeling en de eerste, meest kritische tijd doorkomt, lijkt de prognose vrij gunstig. De ontwikkeling van het kind is in hoge mate afhankelijk van eventuele beschadigingen die het heeft opgelopen door ontregelingen. Er zijn verschillende patiënten met een normale verstandelijke ontwikkeling.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).