

98. VLCADD

Synoniemen:

Very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
Zeer langeketen-acyl-CoA dehydrogenasedeficiëntie
VLCAD deficiency/-deficiëntie
VLCADD

Meest gebruikte naam:

VLCAD deficiëntie

Inleiding

VLCADD 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.

Vetzuuroxidatiestoornissen

VLCADD is een zogenoemde 'vetzuuroxidatiestoornis', een stoornis in de verbranding van vetten uit het voedsel en uit de vetvoorraden in het lichaam. Vetten zijn opgebouwd uit vetzuren en glycerol. De vetverbranding is een proces waarbij de vetten in verschillende kleine stapjes worden afgebroken en omgezet in energie. De eerste vetzuuroxidatiestoornissen werden ontdekt in de jaren '70 van de vorige eeuw. VLCADD is pas in 1992 voor het eerst beschreven.

Mitochondriën

Je lichaam heeft energie nodig voor alles wat je doet: voor bewegen, denken en het laten kloppen van je hart. Je lichaam haalt energie uit voedingsstoffen die we eten en opslaan, zoals koolhydraten, vetten en eiwitten. Deze stoffen kunnen niet direct gebruikt worden als energie, maar moeten eerst worden omgezet in een energievorm die de lichaamscellen wel kan gebruiken. Die energievorm heet ATP en wordt gemaakt in de energiecentrales van je cellen: de mitochondriën. In de mitochondriën worden de door het lichaam opgenomen voedingsstoffen afgebroken en wordt er uit de voedingsstoffen energie vrijgemaakt en opgeslagen als ATP. Er zijn verschillende enzymen die helpen met het afbreken van de verschillende soorten voedingsstoffen. De mitochondriën halen eerst energie uit suikers (koolhydraten) in het bloed. Deze suikers zijn opgenomen uit de voeding. Als de suikers uit het bloed opraken, worden de suikervoorraden in de spieren en lever gebruikt. Pas wanneer deze suikervoorraden op zijn, schakelen de mitochondriën over op de verbranding van vetten. Dit is bijvoorbeeld nodig bij lang vasten ('s nachts) of langdurige inspanning, zoals bijvoorbeeld tijdens sporten.

Vetzuuroxidatie

De verbranding van vetzuren in de mitochondriën wordt 'vetzuuroxidatie' genoemd

(oxideren betekent verbranden). Om energie uit vetzuren te kunnen halen, zijn er in de mitochondriën twee stappen nodig: de vetzuren moeten eerst het mitochondrion binnenkomen en daarna moeten ze afgebroken worden, zodat de energie kan worden vrijgemaakt en er ATP kan worden gemaakt.

In de eerste stap is carnitine een belangrijke stof. Carnitine kan worden beschouwd als een soort gids die de langeketenvetzuren helpt om het mitochondrion binnen te komen. Verschillende enzymen koppelen de langeketenvetzuren aan carnitine en ontkoppelen ze weer als ze in het mitochondrion zijn. Eenmaal in het mitochondrion worden er, met behulp van enzymen, telkens kleine stukjes van de vetzuren afgebroken. Omdat niet alle vetzuren even groot zijn, zijn er binnen het mitochondrion verschillende enzymen voor het afbreken van korte, middellange of lange vetzuurketens. Via de citroenzuurcyclus en de ademhalingsketen wordt de energie uit deze kleine stukjes vrijgemaakt en opgeslagen als ATP, de energievorm die de lichaamscellen kunnen gebruiken.

Vetzuuroxidatiestoornis

Wanneer een van de enzymen niet goed werkt of onvoldoende aanwezig is, kan het afbreken van vetzuren en het omzetten in energie niet meer voldoende plaatsvinden. Het gevolg is een vetzuuroxidatiestoornis. Doordat de vetzuren onvoldoende kunnen worden omgezet in energie, kan er een energietekort voor de cellen ontstaan. Ook kunnen tussenproducten van de afbraak van vetzuren zich ophopen in het lichaam.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij VLCAD-deficiëntie werkt het enzym VLCAD niet of onvoldoende. VLCAD staat voor 'very-long-chain acyl co-enzyme A dehydrogenase'. Dit enzym helpt met het afbreken van de langeketenvetzuren als ze in het mitochondrion aangekomen zijn. Wanneer dit enzym niet of onvoldoende werkt, kunnen de langeketenvetzuren onvoldoende worden afgebroken.

Zeldzaamheid

VLCADD is een zeldzame stofwisselingsziekte. In België is het juiste aantal patiënten niet gekend.

Symptomen

Niet alle patiënten met VLCADD hebben evenveel last van hun aandoening. Er zijn kinderen die al snel na de geboorte klachten hebben van suf worden en slecht drinken, lage bloedsuikers, spieraafbraak en soms hartproblemen. Er zijn ook patiënten die (bijna) helemaal geen klachten hebben, of alleen klachten tijdens periodes waarin het lichaam veel energie nodig heeft, zoals bijvoorbeeld tijdens zware inspanning of koorts. Meestal gaat het dan om spierklachten. De klachten kunnen verschillen van lichte spierpijn tot zeer ernstige spierklachten, veroorzaakt door afbraak van spiercellen (rabdomyolyse). Wanneer veel spiercellen kapotgaan, komen de afbraakproducten hiervan in de bloedbaan terecht en kunnen via de nieren ook in de urine terechtkomen. De urine wordt dan rood, of zelfs colakleurig. Als dit in grote hoeveelheden gebeurt, kunnen de nieren beschadigen.

Sommige patiënten hebben last van epilepsie, concentratiestoornissen en/of leerproblemen. Dit wordt niet direct door de problemen in de vetzuurverbranding veroorzaakt, maar is vaak het gevolg van lage bloedsuikers (hypoglykemie) tijdens een onregelde periode, vaak in het eerste levensjaar. Hersencellen zijn erg gevoelig voor energietekort (veroorzaakt door de lage bloedsuikers/hypoglykemie) en kunnen

als gevolg van een lage bloedsuiker schade oplopen.

Diagnose

Afwijkende acylcarnitines (dit zijn de vetzuren die zijn gekoppeld aan het carnitine, de gids voor vetzuren om het mitochondrion binnen te komen) in het bloed kunnen voor artsen een aanwijzing zijn dat een patiënt VLCADD heeft. Bij patiënten met VLCADD is de werking van het VLCAD-enzym laag of zelfs helemaal afwezig. Deze enzymactiviteit kan in Leukocyten bepaald worden. Hiervoor moet bloed worden afgenomen. Tegenwoordig wordt meestal ook onderzoek in gekweekte huidcellen (de zogenaamde fibroblasten) uitgevoerd. Hiervoor is een huidbiopt nodig. In de huidcellen kan niet alleen de enzymactiviteit van VLCAD worden gemeten, maar ook de 'totale vetzuurverbranding' die nog in de cel kan plaatsvinden. Hiermee kan een inschatting worden gemaakt van de ernst van de ziekte en of er een aangepast dieet moet worden gestart. Ook wordt er in het DNA gekeken of er sprake is van een mutatie die de oorzaak kan zijn van de VLCAD-deficiëntie.

Het is bijna altijd mogelijk om binnen een aantal weken met zekerheid vast te stellen of uit te sluiten of een kind een (langeketen-)vetzuuroxidatiestoornis heeft. Als er meer kinderen in het gezin zijn, worden zij meestal ook onderzocht. In het erfelijk materiaal van de ouders kan worden onderzocht of zij drager zijn van de mutatie die bij hun kind de ziekte heeft veroorzaakt.

Behandeling

Langeketenvetzuuroxidatiestoornissen zijn niet te genezen, maar symptomen kunnen (gedeeltelijk) worden voorkómen met een dieet. Patiënten die niet zoveel last hebben van hun aandoening kunnen een vrijwel normale voeding gebruiken, terwijl iemand die veel last heeft een aangepast dieet zal moeten volgen om klachten zoveel mogelijk te proberen te voorkómen. Een aangepast dieet kan bestaan uit een beperking van langeketenvetzuren in de voeding en een toevoeging van middellangeketenvetzuren, zogenaamde MCT's. Het is voor iedereen met een vetzuuroxidatiestoornis belangrijk dat ze niet te lang niets eten of drinken. Er wordt daarom een 'maximale vastentijd' afgesproken met de arts. Dit is de maximale tijd dat er tussen twee eet- en/of drinkmomenten mag zitten. De maximale vastentijd is vooral afhankelijk van de leeftijd.

Wanneer een kind ziek is en koorts heeft, waardoor het lichaam veel energie nodig heeft, wordt de maximale vastentijd minstens gehalveerd. Dit betekent dat het kind twee keer zo vaak of vaker iets moet eten of drinken. Daarbij kan eventueel gebruik worden gemaakt van extra inname van koolhydraten in de vorm van dextrine maltose.

De ernst van de klachten is per persoon erg verschillend. Zodra de diagnose is gesteld, kunnen bovengenoemde klachten met voorzorgsmaatregelen en/of een aangepast dieet (gedeeltelijk) worden voorkomen. Het is voor elke patiënt verschillend hoeveel klachten hij of zij heeft tijdens en na sporten of ziekte.

Erfelijkheid

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 verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslachtsbepalend 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 drager' 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% kans (3 op 4) op een kind dat niet ziek is. Daarvan zal 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 of haar DNA.

De meeste patiënten met VLCADD kunnen met een dieetbehandeling normaal volwassen worden en zelf kinderen krijgen. Het hangt van hun partner af of hun kinderen de ziekte ook zullen hebben. 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 drager is van de genafwijking zullen de kinderen ook alleen drager worden.