

MCAD deficiëntie

Synoniemen:

Medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency
ACADM Deficiency
MCADD
Midden-keten Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiëntie

Wat betekent MCAD deficiëntie?

Ons lichaam is samengesteld uit verschillende organen, die op hun beurt weer zijn opgebouwd uit cellen. In deze cellen worden diverse functies uitgevoerd en bevinden zich onder andere de mitochondrieën, kleine energiefabrieken. Zelfs wanneer we slapen hebben we voor de processen in het lichaam energie nodig. Onze voeding bevat brandstoffen, waaruit het lichaam energie kan halen. In de mitochondrieën wordt deze energie geproduceerd met behulp van enzymen. Een enzym is een eiwit dat in het lichaam wordt gemaakt en waardoor chemische omzettingen beter plaats kunnen vinden. MCAD deficiëntie is een erfelijke aandoening waarbij een enzym dat betrokken is bij de vetverbranding onvoldoende werkt. Dit enzym heet MCAD, deficiëntie betekent tekortkoming.

De voeding bevat brandstoffen die we grofweg verdelen in suikers (ook wel koolhydraten genoemd), vetten en eiwitten. Koolhydraten zijn onder normale omstandigheden de belangrijkste brandstof. Het teveel aan koolhydraten wordt door het lichaam als een reserve opgeslagen in de vorm van glycogeen. Onder speciale omstandigheden (vasten, infectie, grote inspanning) moet het lichaam echter ook andere brandstoffen gebruiken. Wanneer de suikervoorraden bijna uitgeput zijn, gaat het lichaam het opgeslagen vet afbreken om de diverse organen toch van voldoende energie te voorzien.

Deze afbraak van vetzuren wordt vetzuuroxidatie genoemd. Echter, patiënten met MCAD deficiëntie kunnen een grote groep van vetzuren, de zogenaamde middenlange keten vetzuren, niet goed verwerken en hebben dus een probleem met deze vetzuuroxidatie. Als deze kinderen ziek worden kan het gebeuren, dat het lichaam onvoldoende energie krijgt. Deze kinderen zijn dus niet ziek omdat ze MCAD deficiëntie hebben, maar het kan wel levensbedreigend worden op het moment dat ze bijvoorbeeld koorts hebben of diarree, spugen en niet willen eten of drinken. Immers, wanneer er een stoornis in de vetzuurverbranding is, kan het lichaam op zo'n moment de noodenergie voorraad niet aanspreken. Vooral de organen waarin zich veel cellen met mitochondrieën bevinden (met name de lever, maar ook het hart, hersenen en spieren) zullen in hun functie beperkt worden. Het suikergehalte in het bloed daalt vervolgens en het kind kan door energiegebrek gaan stuipen of in een levensbedreigend coma raken.

Hoe vaak komt het voor?

Hoewel stofwisselingsziekten zeldzaam zijn, komt MCAD deficiëntie relatief vaak voor. De prevalentie in Nederland is 1 op 12.100, dat betekent dat er jaarlijks circa 16 kinderen met deze aandoening worden geboren in ons land.

Is het erfelijk?

Ja, het is erfelijk. Je houdt MCAD deficiëntie dus levenslang en kunt er dus niet “overheen groeien”. De wijze van overerving wordt autosomaal recessief genoemd.

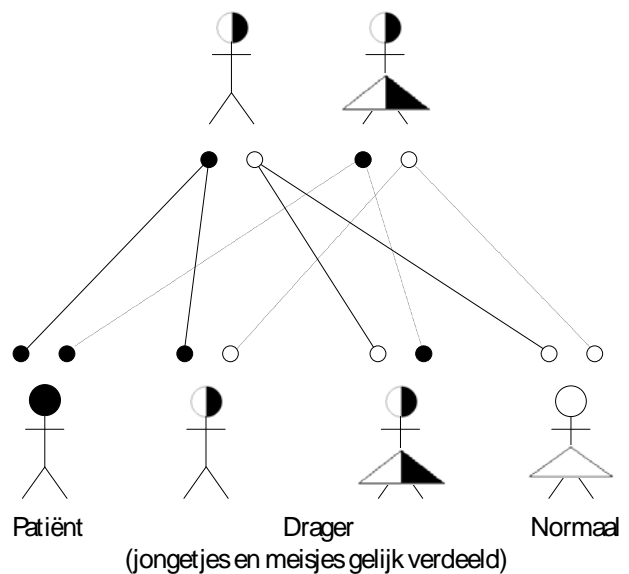
Zoals gezegd is MCAD deficiëntie een genetische ziekte. Kinderen dragen de erfelijke informatie van beide ouders in hun DNA, de bouwstenen voor de chromosomen. De chromosomen bestaan onder andere uit genen die veel erfelijke informatie bevatten. Een gen bevat de erfelijke informatie om een enzym te kunnen maken. Ieder individu heeft dus twee kopieën van een gen gekregen, een van vader en een van moeder. Deze genen werken meestal normaal. Kinderen met MCAD deficiëntie hebben meestal een kopie met een foutje van zowel de vader als de moeder hebben gekregen.

In een gezin waarin een kind MCAD deficiëntie heeft bestaat er dan een kans van 25% dat een kind de aandoening krijgt. Daarom worden broertjes en zusjes en de ouders ook op MCAD deficiëntie onderzocht. Bij een eventuele volgende zwangerschap worden er vaak speciale afspraken gemaakt. De kans dat een kind drager is van de informatie en dus geen patiënt (dezelfde situatie als van de ouders zelf) is 50%. In 25% van de gevallen heeft het kind twee goede kopieën van het gen. Deze manier van overerving wordt autosomaal recessief genoemd.

In Nederland is circa 1 op de 55 personen drager van een foutje in het MCAD gen. Deze mensen ondervinden hiervan geen klachten, omdat ze ook een normaal functionerende versie van het MCAD gen hebben. Dragerschap bij de ouders komt meestal pas aan het licht door de geboorte van een kind met de betreffende ziekte.

De kinderen van een patiënt zijn allen drager, maar er bestaat een kleine kans dat de kinderen van een patiënt eveneens de ziekte vertonen. Die kans is afhankelijk van de partner van de patiënt. Autosomaal recessief overervende ziekten komen vaker voor wanneer de ouders familie van elkaar zijn, omdat de kans dat ze beide drager zijn van éénzelfde mutatie in dat geval verhoogd is.

Autosomaal recessieve overerving, de ouders zijn drager.



Welke klinische kenmerken horen bij MCAD deficiëntie?

Als de diagnose nog niet is gesteld, kan de leeftijd waarop de aandoening zich openbaart variëren. Meestal betreft het jonge kinderen in de eerste 5 jaar van hun leven. Deze kinderen met MCAD deficiëntie hebben de neiging om lage bloedsuikers te ontwikkelen, indien ze een langere tijd zonder voeding zijn (vasten). Meestal gaat vasten dan gepaard met koorts, diarree en/of braken. Een lage bloedsuiker kan gepaard gaan met symptomen als sufheid, transpireren, coma, stuipen. Bloedonderzoek laat dan vaak een hypoketotische hypoglycemie zien.

Ongeveer 25% van de kinderen met een acute presentatie door MCAD deficiëntie overlijdt voordat de diagnose wordt gesteld. Als kinderen een acute presentatie overleven blijft een deel hierdoor gehandicapt.

Na het stellen van de diagnose (als kinderen zo'n presentatie van het ziektebeeld overleven en geen restverschijnselen overhouden) is de verdere prognose goed. Dit komt omdat met behulp van eenvoudige maatregelen nieuwe acute uitingsvormen van het ziektebeeld goed voorkomen kunnen worden.

Onderzoek naar MCAD deficiëntie:

Om de diagnose MCAD deficiëntie te kunnen stellen is specifiek stofwisselingsonderzoek op het laboratorium nodig, in bloed, urine of gekweekte huidcellen. Hierdoor is onderstaande uitleg vrij specialistisch van aard.

Als iemand met MCAD deficiëntie niet ziek is of gevestigd heeft, kunnen de bloed- en urineonderzoeken zonder afwijkingen zijn. Onderzoek van organische zuren in de urine laat bij patiënten met MCAD deficiëntie specifieke stoffen zien, met name in ochtendurine of na vasten: specifieke dicarbonsuren en glycineconjugaten van middenketen lengte, terwijl ketonen nauwelijks aantoonbaar of afwezig zijn. Bloedonderzoek van acylcarnitines laat verhogingen zien van acylcarnitines van middenketen lengte (C6-C12), met name C8 (octanoylcarnitine).

Dit urine- en bloedonderzoek kan sterk in de richting van MCAD deficiëntie wijzen, de definitieve diagnose wordt gesteld door middel van de combinatie van enzymdiagnostiek en DNA analyse. Enzymdiagnostiek betekent een meting van het MCAD enzym in het laboratorium. Voor de mutatiedetectie zijn cellen met DNA nodig. Meestal kunnen deze onderzoeken worden verricht met behulp van witte bloedcellen, soms zijn huidcellen nodig.

Behandeling van MCAD deficiëntie

Voor de normale situatie bestaat de behandeling uit eenvoudige dieetmaatregelen, die leeftijdsafhankelijk zijn maar wel meestal levenslang nodig zijn. Vaak wordt er op de jonge leeftijd een avond- of nachtvoeding afgesproken. Het dieet bestaat veelal uit frequente relatief koolhydraatverrijkte voedingen.

Sommige personen met MCAD deficiëntie krijgen naast het dieet ook medicatie, bijvoorbeeld carnitine en/of riboflavine. Carnitine is een stof die in onze voeding zit (met name in vlees- en visproducten) en die het lichaam ook zelf kan maken. Personen met MCAD deficiëntie hebben soms een verlaagd ge-

halte aan carnitine in het bloed. Omdat carnitine o.a. helpt met het vervoer van vetzuren in de mitochondrieën en met de uitscheiding via de urine, krijgen sommige personen met MCAD deficiëntie extra carnitine voorgeschreven. Omdat Riboflavine (vitamine B2) het MCAD enzym een duwtje in de rug kan geven, krijgen sommige personen met MCAD deficiëntie extra riboflavine voorgeschreven.

Onder bijzondere omstandigheden (ziekte, koorts, diarree, braken, verminderde voedingsintake) is extra oplettendheid belangrijk. Kinderen met MCAD deficiëntie die ziek zijn worden in het algemeen sneller (preventief) in het ziekenhuis opgenomen dan andere kinderen. Wanneer er namelijk onvoldoende voeding ingenomen kan worden is soms een infuus met glucose (koolhydraten) noodzakelijk.

Neonatale screening:

In Nederland worden alle pasgeborenen met behulp van de hielprik gescreend op drie ziektebeelden. Dit zijn phenylketonurie (PKU sinds 1974), congenitale hypothyreoïdie (CHT sinds 1981) en adrenogenitaal syndroom (AGS sinds 2001).

Vanaf oktober 2003 worden pasgeborenen in de noordelijke provincies Friesland, Groningen, Drenthe en Overijssel in het kader van een nieuw screeningsproject aanvullend op MCAD deficiëntie onderzocht. Deze screening kan plaatsvinden met behulp van een recent ontwikkelde analysemethode: tandem massa spectrometrie. Hierdoor is een bevolkingsonderzoek op MCAD deficiëntie uitvoerbaar geworden. Door middel van deze methode kunnen de concentraties van acylcarnitines in de omzetting van middenketen vetzuren nauwkeurig en snel gemeten worden. Bij verhoging van specifieke acylcarnitines wordt de diagnose MCAD deficiëntie zeer aannemelijk.

Definitieve diagnose vindt aansluitend plaats door bepaling van de MCAD enzymactiviteit en DNA analyse. Dit screeningsproject zal uiteindelijk leiden tot een advies omtrent een landelijke hielprikscreening van pasgeborenen op MCAD deficiëntie.

Neonatale screening is dus een methode om de diagnose zo vroeg mogelijk te stellen. Met behulp van eenvoudige maatregelen kunnen nieuwe acute uitingsvormen van het ziektebeeld goed voorkomen worden. De prognose van kinderen met MCAD deficiëntie die met de hielprik worden opgespoord is dan ook goed.

Patiëntenvereniging:

De patiëntenvereniging voor patiënten met MCAD deficiëntie is ondergebracht bij de VKS (vereniging van volwassenen en kinderen met een stofwisselingsziekte). Het adres luidt:

VKS

Postbus 664

8000 AR Zwolle

Tel: 038-4201764

Internet: www.stofwisselingsziekten.nl E-mail: info@stofwisselingsziekten.nl