

Ureumcyclusdefecten

Een gids voor patiënten, ouders en families

Jane Gick



www.e-imd.org

Inhoud

Inleiding	3
Stofwisseling	4
Hoe het lichaam met eiwit omgaat	4
De ureumcyclus	5
Wat zijn de symptomen van ureumcyclusdefecten?	6
Behandeling	7
Doelen van de behandeling	7
Noodbehandeling tijdens acute ziekte	7
Langdurige behandeling	9
Dieet	9
Levertransplantatie	10
Levercellen	11
Hoe heeft mijn kind deze aandoening gekregen?	11
Hoe gebeurt dit?	12
X-gebonden aandoeningen	13
Hoe ziet de toekomst eruit voor mijn kind?	14
Zwangerschap	15
Reizen	16
Verklarende woordenlijst	17

Inleiding

Bij uw kind, of bij u, is de diagnose van een ureumcyclusdefect gesteld.

In het begin komt er veel op u af en is de informatie over deze aandoening misschien moeilijk te begrijpen.

Dankzij de informatie in deze folder kunt u alles nog eens nalezen en meer leren over deze ziekten. Ook kunt u belangrijke vragen noteren, die u aan uw gespecialiseerde arts, verpleegkundige of diëtist wilt voorleggen.



Stofwisseling

Om gezond te blijven, moeten we ons lichaam regelmatig van voedsel voorzien. Dit wordt gebruikt als bron van energie en bouwstenen.

Het voedsel dat we eten wordt in kleine deeltjes afgebroken. Deze deeltjes worden gebruikt voor groei en reparatie of opgeslagen als reserves. Wat niet gebruikt kan worden wordt als afval afgevoerd.

Het afbreken van voedsel in kleine deeltjes heet vertering. Dit gebeurt in ons maag- darmstelsel. Daarna worden de stoffen opgenomen in het bloed. De verdere verwerking gebeurt in verschillende cellen in het lichaam. Dit heet de stofwisseling.

Hoe het lichaam met eiwit omgaat

Een van de voedingsstoffen die het lichaam nodig heeft is eiwit. Voedingsmiddelen die veel eiwit bevatten zijn bijvoorbeeld eieren, melk, vis, vlees, kaas, brood enz.



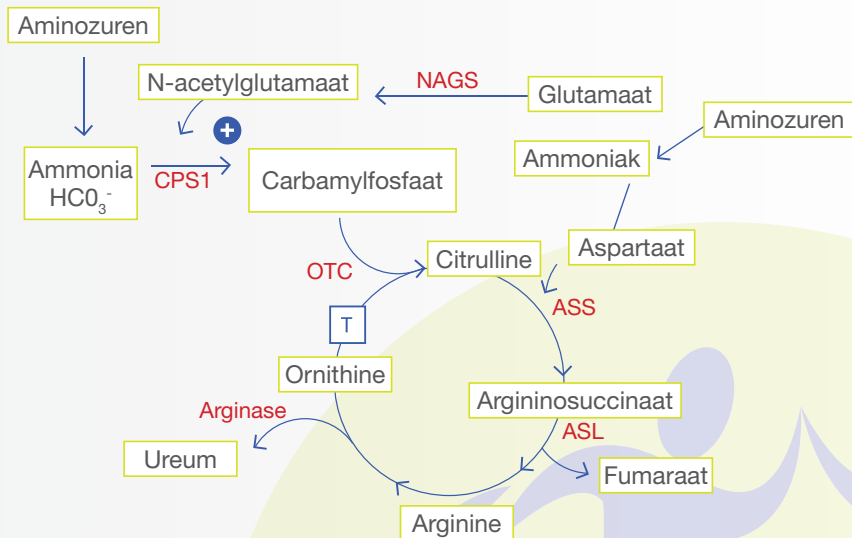
De eiwitten uit vlees of een glas melk worden afgebroken tot 20 afzonderlijke soorten “bouwstenen” die aminozuren worden genoemd. Deze aminozuren worden opgenomen in het bloed en worden geleverd aan de cellen waar ze nodig zijn. Over het algemeen eten we veel meer eiwit dan ons lichaam nodig heeft. Als het lichaam de bouwstoffen die nodig zijn heeft opgenomen, wordt in de lever het overschot afgebroken door enzymen. Er worden zo onschadelijke stoffen gevormd die kunnen worden afgevoerd. Als één van de enzymen die hierbij een rol spelen niet goed werkt, kan er teveel ammoniak gevormd worden, wat schadelijk is voor het lichaam.



Ureumcyclus

Bij het afbreken van aminozuren wordt ammoniak gevormd. Aangezien dit schadelijk is, heeft het lichaam een manier nodig om de ammoniak weer kwijt te raken. Dit gebeurt in de lever, door middel van een proces dat 'de ureumcyclus' heet.. In deze cyclus wordt de schadelijke ammoniak stap voor stap omgezet in ureum, dat later wordt uitgescheiden.

De ureumcyclus wordt aangestuurd door een groep enzymen. Bij ureumcyclusdefecten werkt een van deze zes enzymen niet naar behoren, zoals weer-gegeven in de onderstaande figuur.



Stoornissen in de ureumcyclus

- **NAGS** – N-acetylglutamaatsynthase-deficiëntie
- **CPS1** – Carbamoylfosfaatsynthase-deficiëntie
- **OTC** – Ornithine transcarbamylase-deficiëntie
- **ASS** – Citrullinemie of argininosuccinaatsynthase-deficiëntie
- **ALL** – Argininosuccinaatacidurie of Argininosuccinaatlyase-deficiëntie
- **Arginase** – Arginase-deficiëntie

Wat zijn de symptomen?

De symptomen van ureumcyclusdefecten verschillen per patiënt. Ook de leeftijd waarop verschillende symptomen zich uiten kan erg verschillen.



Tijdens de eerste week van het leven kan de gezondheids-toestand van een **baby met een ureumcyclusdefect snel verslechteren**. Eenmaal geboren kan de baby namelijk geen gebruik mer maken van de placenta (moederkoek) om de schadelijke stoffen uit zijn bloed te filteren. Als de baby gevoed gaat worden, krijgt hij eiwit binnen. Bij de afbraak hiervan zal ammoniak gevormd worden. Baby's met een hoog ammoniak gehalte in hun bloed zijn vaak slaperig en suf, hebben een snelle ademhaling en geven over. De schadelijke stoffen moeten zo snel mogelijk uit het bloed. Opname in het ziekenhuis zal daarom nodig zijn.



Oudere **kinderen** met een ureumcyclusdefect kunnen ook erg ziek worden, terwijl ze voor die tijd altijd gezond zijn geweest. Deze zogeheten “ontregeling” kan worden veroorzaakt door ziek zijn, (bijvoorbeeld door een virusinfectie). Ook een snelle toename van de hoeveelheid gegeten eiwit, bijv. tijdens een vakantie of na een feest kan deze symptomen veroorzaken. In gesprekken met de arts kan het zijn dat ouders de kieskeurige/moeilijke eetgewoonten van hun kind bespreken zonder zich te realiseren dat hun kind zelf voor een eiwit-arm dieet kiest. Vaak vormt het acute begin van de ziekte en coma samen met de eetgewoonten van het kind de aanleiding om

onderzoeken uit te voeren die een ureumcyclusdefect kunnen aantonen.

Ook is er een groep van oudere patiënten, vaak **tieners**, bij wie er sprake is van chronische episoden van slaperigheid en overgeven. Mogelijk moeten ze enige tijd in het ziekenhuis doorbrengen, waar ze extra vloeistof krijgen toegediend, vaak via een infuus. Na meer dan één ziekenhuisopname zou een arts zich kunnen afvragen waar dit door veroorzaakt wordt, waarna hij na verder onderzoek mogelijk de diagnose ureumcyclusdefect stelt.



Behandeling

Doelen van de behandeling

Het voornaamste doel van de behandeling is het op een laag en veilig niveau houden van de schadelijke ammoniak in het bloed. Verschillende factoren kunnen de hoeveelheid ammoniak in het bloed doen toenemen. Voorbeelden hiervan zijn infecties, minder eten of een toename in de hoeveelheid gegeten eiwit. Tijdens ziekte of een infectie zal het lichaam de reservevoorraad aanspreken om deze om te zetten in energie. Als gevolg hiervan wordt er ook eiwit afgebroken, wat leidt tot een hoger niveau van ammoniak. Ook als het kind met een ureumcyclusdefect niet ziek is, moet de hoeveelheid eiwit die het binnenkrijgt sterk worden beperkt.



Er moet levenslang een eiwitbeperkt dieet worden gevolgd. Om groei en normale ontwikkeling zoveel mogelijk te bevorderen, worden daarnaast vaak speciale voedingsmiddelen gegeven, die alle bouwstenen en vitaminen bevatten, behalve het aminozuur dat niet kan worden afgebroken. Dit betekent in de praktijk echter dat eiwitrijke voedingsmiddelen door patiënte maar heel beperkt gebruikt mogen worden. Zo zal er bijna altijd vegetarisch gegeten worden.

Noodbehandeling tijdens acute ziektes

Als uw kind ziek wordt, koorts heeft of minder eet, moet een noodbehandeling worden gegeven. Een noodbehandeling is heel belangrijk voor elke patiënt met een ureumcyclusdefect, ook wanneer er sprake is van een “mildere” vorm. Hoe deze behandeling er precies uit ziet verschilt van patiënt tot patiënt.

Bij een noodbehandeling wordt er bijvoorbeeld een energiedrank met veel suikers gegeven als uw kind zich ziek gaat voelen en niet meer wil eten. Als de situatie niet verergert, kan dit afdoende zijn. De inname van deze extra calorieën zorgt ervoor dat de reservevoorraad in het lichaam niet wordt aangesproken, terwijl er toch voldoende energie blijft om de ziekteverschijnselen te bestrijden. De ophoping van organische zuren wordt op deze manier voorkomen. Het uitstellen van de noodbehandeling kan



gevaarlijk zijn. Als u twijfelt, kunt u het beste direct contact opnemen met uw behandelend metabole team.

De noodbehandeling wordt op uw kind en op de omstandigheden aangepast. De voorgeschreven sterkte en hoeveelheid van de suikeroplossing neemt toe met de leeftijd en het gewicht van het kind. Het is belangrijk dat de instructies tijdens het verloop van de ziekte strikt worden opgevolgd. Ook moet er op gelet worden dat het kind de glucoseoplossing met de juiste sterkte niet uitspuugt.

Uw diëtist geeft advies over de noodbehandeling en voorziet u ook van geschreven instructies.

Als uw kind tijdens de noodbehandeling braakt en het duidelijk wordt dat hij/zij niet opknapt, moet u:

- contact opnemen met het plaatselijke ziekenhuis of
- naar de spoedeisende hulp gaan, of
- uw behandeld kinderarts of metabole team bellen.

In het ziekenhuis kunnen de suikers die eerder als drank werden gegeven ook gegeven worden in de vorm van een glucose-infuus. Hierdoor komt het suiker als voedingsstof rechtstreeks in de bloedbaan. Hierdoor komt vaak ook de maag tot rust. Dankzij het glucose-infuus is het minder dringend om grote hoeveelheden drinken aan te bieden. Naarmate er verbetering optreedt, kan het gebruikelijke dieet geleidelijk aan opnieuw worden begonnen.



In het ziekenhuis zal het nodig zijn bloedonderzoek te verrichten om te zien of de bloedwaarden van ammoniak weer normaal worden of dat er een aanvullende behandeling nodig is.

Als uw kind tijdens de ziekenhuisopname niet goed reageert op het glucose-infuus, wordt er een aanvullende behandeling ingezet. Wanneer de ammoniak in het bloed heel hoog is, kunnen sufheid, irritatie en verwarring bij het kind zichtbaar zijn. Dit is een signaal is dat de hersenen last hebben van het hoge ammoniak. Om dit te voorkomen, kan het nodig zijn medicijnen toe te dienen.

Mogelijk krijgt uw kind sommige van deze middelen ook normaal al in een andere dosering. Als het kind ondanks alle medicijnen niet opknapt, wordt de behandeling meestal voortgezet op de intensive care.

Langdurige behandeling

Dieet

Patiënten die zijn gediagnosticeerd met ureumcyclusdefect hebben vaak een eiwitbeperkt dieet nodig.

Het inperken van de hoeveelheid eiwit is belangrijk omdat de ureumcyclus zo minder zwaar wordt belast. Aan de ene kant moet ervoor gezorgd worden dat het lichaam voorzien wordt van genoeg eiwit om te groeien en herstellen, terwijl aan de andere kant de totale hoeveelheid eiwit zo laag mogelijk wordt gehouden. De maximaal toegestane hoeveelheid eiwit wordt vaak minder als het kind ouder wordt, omdat er dan minder eiwit gebruikt wordt voor groei.

De gespecialiseerde diëtist leert ouders hoe de hoeveelheid eiwit in voedingsmiddelen berekend wordt. Ouders kunnen op deze manier zelf meten en controleren hoe ze aan de voorgeschreven eiwitten komen. Voedingsmiddelen die geen eiwit bevatten kunnen zonder bezwaar worden gegeten en hoeven niet te worden gewogen.

Soms krijgen kinderen een afkeer van eten. Bij veel kinderen is het dan moeilijk om via de mond voldoende calorieën binnen te krijgen. Als dit het geval is, kan sondevoeding nodig zijn.

Sondevoeding kan op twee manieren worden toegediend. Via een slangetje door de neus naar de maag (neus-maag sonde) of via een opening in de buikwand (gastrostomie of PEG). Neus-maag sondes worden meestal niet langdurig gebruikt. Wanneer duidelijk is dat het langdurig geven van sondevoeding nodig is, wordt vaak het plaatsen van een PEG sonde overwogen. Deze wordt door een kleine operatieve ingreep rechtstreeks in de maag aange-



bracht. Van buiten is alleen een slangetje zichtbaar op de buik. Als de PEG niet gebruikt wordt, zitten er kleren overheen.



Levertransplantatie

Levertransplantatie wordt in sommige gevallen toegepast bij de behandeling van ureumcyclusdefecten wanneer de gebruikelijke therapieën moeilijk zijn gebleken.

Medicatie

Sommige kinderen hebben medicijnen nodig, andere mogelijk niet. Hieronder volgt een overzicht van de medicijnen die kunnen worden gebruikt, en hoe de medicijnen werken:

ARGININE: dit is een belangrijk aminozuur in de ureumcyclus. Arginine wordt niet gebruikt bij arginasedeficiëntie. Het nemen van extra arginine als medicatie zal de ureumcyclus efficiënter maken.

CARGLUMAATZUUR: is ook bekend als **N-CARBAMYLGLUTAMAAT:** dit is een medicijn dat wordt gebruikt bij N-acetylglutamaatdeficiëntie (NAGS-deficiëntie) om de ureumcyclus te heractiveren. Het kan ook als onderdeel van het onderzoeksproces worden gebruikt wanneer het vermoeden op een ureumcyclusdefect bestaat.

CITRULLINE: dit kan bij sommige patiënten als vervanging voor arginine dienen. Het wordt niet gebruikt bij citrullinemie.

NATRIUMBENZOAAT: dit medicijn wordt gebruikt om de hoeveelheid ammoniak in het bloed te verminderen.

NATRIUMFENYLBUTYRAAT: ook dit medicijn vermindert de hoeveelheid ammoniak, op een soortgelijke manier als natriumbenzoaat dit doet

Het is zeer belangrijk dat u al uw medicaties neemt zoals voorgeschreven door uw arts.

Hoe heeft mijn kind deze aandoening gekregen?

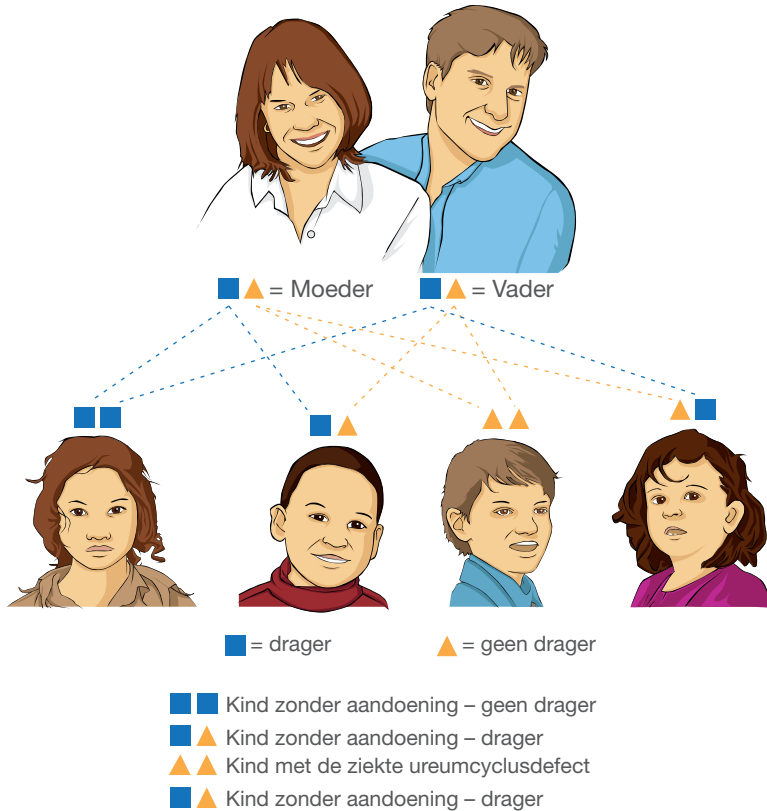
Ureumcyclusdefecten zijn genetisch bepaalde ziekten. Dit betekent dat ze niet worden veroorzaakt door iets dat zich tijdens de zwangerschap heeft voorgedaan. Genetische afwijkingen zijn erfelijk. De manier van overerven is verschillend.

Als zowel moeder als van vader een afwijkend gen naar het kind hebben doorgegeven, wordt de aandoening autosomaal recessief genoemd. Beide ouders hebben geen klachten, omdat zij ook nog een gezond gen hebben om het afwijkende gen te compenseren. Iedereen heeft ongeveer zeven afwijkende genen op een totaal van dertigduizend. Wanneer u en uw partner beiden hetzelfde afwijkend gen hebben, dat betrokken is bij hetzelfde ureumcyclusdefect, bestaat er iedere keer dat u zwanger wordt een kans van een op de vier (25%) dat uw baby met een ureumcyclusdefect wordt geboren.



Hoe gebeurt dit?

De schematische weergave laat u zien hoe dit gebeurt.



Als een kind wordt verwekt smelten een eicel van moeder en een zaadcel van vader samen. Samen vormen ze het begin van foetus.

In de kern van elke cel zit het DNA. Dit bevat alle genetische informatie, zoals welke kleur ogen of welke kleur haar iemand heeft. Ook de informatie over het krijgen van een erfelijke ziekte ligt hier opgeslagen.

X – gebonden aandoeningen

Iemands geslacht of sekse wordt bepaald door de zogeheten geslachtschromosomen. Hiervan bestaan twee soorten, X-chromosomen en Y-chromosomen. Een vrouwelijk persoon heeft in iedere cel twee X-chromosomen en een mannelijk persoon heeft één X en één Y chromosoom.

Eén van de ureumcyclusdefecten staat bekend als OTC, dit staat voor ornithinetranscarbamoylase-deficiëntie. Het wordt overgeërfd als een X-gebonden aandoening, wat betekent dat dit type stoornis via het X-chromosoom van de ouders aan de baby wordt doorgegeven. Indien de baby van het vrouwelijke geslacht is, heeft het twee X-chromosomen. Als één van beide ouders een afwijking op het X-chromosoom doorgeeft kan dan gecompenseerd worden door het niet-afwijkende gen op het andere X-chromosoom, . Omdat personen van het mannelijke geslacht maar één X-chromosoom hebben, kan het niet zoals bij vrouwen door een normale X worden gecompenseerd, met als gevolg dat deze ziekte vaker voorkomt en een ernstiger beloop heeft bij personen van het mannelijke geslacht.

Een enkele keer komt het voor dat een kind een ureumcyclusdefect ontwikkelt die geen gevolg is van overerving maar van een nieuw foutje in het DNA. In dergelijke gevallen is de kans dat volgende kinderen van dezelfde ouders ook de ziekte krijgen extreem klein. Bij alle ureumcyclusdefecten is het belangrijk dat er een geneticus bij is betrokken, om vast te stellen of de afwijkende genen spontaan zijn ontstaan of zijn geërfd.

U zult in de gelegenheid worden gesteld de ziekte van uw kind met een geneticus te bespreken.



Wat houdt de toekomst voor mijn kind in?

Zoals hiervoor uitgelegd kan de mate van ernst van ureumcyclusdefecten sterk variëren. In sommige gevallen is de aandoening erg mild en wordt het kind maar één keer per jaar door de specialist gezien. Via deze jaarlijkse controle kan de arts bijhouden of er veranderingen zijn opgetreden terwijl het kind ouder wordt. Het wordt soms bijvoorbeeld noodzakelijk de inname van eiwitten te verminderen en te beginnen met medicatie.

Voor de kinderen met een ernstigere vorm van de aandoening is het belangrijk dat ze regelmatig door een specialist en een metabool team worden bekeken en onderzocht. Het is waarschijnlijk dat het kind met een ernstigere aandoening doorverwezen moet worden naar andere hulpverleners zoals logopedist, fysiotherapeut, etc.

Kinderen met een ernstige vorm krijgen mogelijk leerproblemen en moeten daarom ook worden onderzocht om er zeker van te zijn dat opvoeding en onderwijs goed aansluiten bij het leervermogen.

Zwangerschap

Hoewel ureumcyclusdefecten als tamelijk ernstige ziektes worden beschouwd, zijn de symptomen steeds beter te behandelen en wijzen onderzoeksresultaten uit dat de uitkomst voor patiënten op de langere termijn verbetert. Natuurlijk wordt dit bepaald door de aard en de ernst van de ziekte die een kind heeft.

Patiënten die een ureumcyclusdefect hebben en hiermee volwassen zijn geworden, kunnen zelf een kinderwens hebben. Een zwangerschap vergt echter in alle omstandigheden veel van het lichaam. Bij een patiënt met een ureumcyclusdefect zal een zwangerschap snel een extra belasting zijn en risico's met zich meebrengen. Intensieve begeleiding is dan noodzakelijk.

Alle vrouwen met ureumcyclusdefect die een seksuele relatie hebben, wordt aangeraden geschikte anticonceptie te gebruiken om niet ongepland zwanger te worden. Bij gewenste zwangerschap, is specialistische begeleiding al voor de conceptie aanbevolen.

Tijdens de zwangerschap moet de gezondheid van moeder en kind nauwgezet in de gaten worden gehouden door een team van specialisten. Soms worden maatregelen zoals dieet en medicijnen in deze periode aangepast.



Reizen

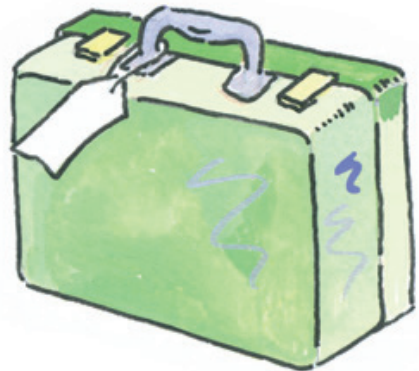


Reizen hoeft geen belemmering te zijn voor personen met een ureumcyclusdefect. Het is wel verstandig om praktische voorzorgsmaatregelen te treffen indien u plannen hebt voor een uitgebreidere reis of naar het buitenland gaat.

U kunt voor vertrek controleren of uw bestemming geschikte medische voorzieningen heeft, voor het geval u tijdens uw vakantie ziek mocht worden.

Het is absoluut noodzakelijk dat u uw dieet en medicatie tijdens uw vakantie voortzet en dat u voor uw hele reis genoeg medicijnen meeneemt.

U kunt informatie over uw ziekte meenemen, om andere artsen en hulpverleners indien nodig te informeren. Deze informatie kan door uw eigen specialist worden verzorgd. Voor sommige ziekten zijn er speciale informatieproducten, zoals SOS-hangers of -kaarten die de aandoening en de behandeling verduidelijken voor derden. Wanneer u langere tijd in het buitenland wilt blijven, kan uw specialist mogelijk een plaatselijke collega aanbevelen die op uw zorg toeziet.



Verklarende woordenlijst

Acuut: plotselinge start, hevig

Aminozuren: de bouwstenen van eiwitten

Ammoniak: giftig bijproduct van de afbraak van eiwitten in het lichaam

Chronisch: op de lange termijn

Ontregeling: een term in de stofwisseling die het stadium beschrijft van een ziekte waarbij het lichaam ertoe overgaat opgeslagen eiwit in de cellen en het weefsel af te breken. Gewoonlijk wordt dit veroorzaakt door diarree en overgeven of een milde infectie.

Uitscheiding: de manier waarop het lichaam zich van afvoermaterialen ontdoet in urine of ontlasting

Enzym: een stof in het lichaam die de chemische reacties bespoedigt

Gastrostomie/PEG: een voedingssonde die rechtstreeks via de maagwand wordt geplaatst

Intraveneus: in een ader

Neussonde: een voedingssonde die via de neus de maag ingaat

Oraal: door de mond

Ureum: ammoniak wordt omgezet in ureum, dat minder giftig is en met de urine mee kan

Voor meer informatie en contact met patiëntenorganisaties www.e-imd.org

Indien u vragen hebt met betrekking tot uw behandeling of een ander aspect van de ureumcyclusdefecten, neem dan a.u.b. contact op met uw arts.

Deze brochure is voortgekomen uit het E-IMD-project, dat binnen het kader van het Gezondheidsprogramma gefinancierd is vanuit de Europese Unie. Kijk voor meer informatie op

http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

E-IMD -IMD wil in het bijzonder dank uitbrengen aan het netwerk van Eurowilson voor het delen van de in dit boekje gebruikte illustraties

www.eurowilson.org