

Behandeling van een acute ontregeling bij methylmalonacidemie (MMA)

NB. Voor korte achtergrondinformatie en symptomatologie zie pagina 5.

Belangrijk

Patiënten met MMA kunnen niet wachten op triage op de SEH maar moeten direct worden gezien en behandeld. Laagdrempelig overleg met de dienstdoende internist metabole ziekten wordt aanbevolen, zij zijn bereikbaar via de centrale van het ziekenhuis of via lokaal bekende dienstnummers. Indien uw ziekenhuis geen metabool internist heeft raden we aan te overleggen met een dienstdoend metabool internist van een ander ziekenhuis (zie [centra](#)).

Controleer altijd eerst of de patiënt een persoonlijk noodprotocol bij zich heeft. Indien dit niet het geval is: start direct met onderstaande maatregelen, maar controleer tevens z.s.m. of een persoonlijk noodprotocol aanwezig is bij zijn/haar hoofdbehandelaar. Een persoonlijk noodprotocol gaat **ALTIJD** voor onderstaand algemeen noodprotocol. Onderstaand protocol kan worden gevolgd indien geen persoonlijk protocol op korte termijn voorhanden is.

Diagnostiek bij verdenking ontregeling

-Verricht lichamelijk onderzoek, inclusief Glasgow Coma Score en cardiorespiratoire beoordeling. Let op tekenen van uitdroging, koorts, infectie of andere mogelijke uitlokkende factoren.

- Bloedonderzoek:
 - bloedgas, lactaat
 - ammoniak (let op, ongestuwd afnemen en direct op ijswater naar het laboratorium)
 - Hb, leukocyten, trombocyten, CRP
 - glucose, kreatinine, ureum
 - natrium, kalium, chloor, calcium, albumine, pH, bicarbonaat, fosfaat, magnesium
 - ASAT, ALAT, LDH, γ-GT, bilirubine, alkalisch fosfatase
 - APTT /PT
 - methylmalonzuur (staat vaak in rijtje bij vitamine B12)
 - amylase/lipase (bij verdenking pancreatitis)
 - ketonen en organische zuren in de urine
 - via een metaboollaboratorium een heparine buis voor cito bepaling van methylmalonzuur, acylcarnitineprofiel en aminozuurspectrum in plasma. Contactgegevens van de laboratoria vindt u op de pagina [diagnostiek](#) (tabel).
 - Evt. bloed- en urinekweeken

Behandeling van een ontregeling

1. Overweeg IC opname als de patiënt ernstig ziek is, en /of ernstige bloedafwijkingen zoals acidose, hoog lactaat, hoog ammoniak en /of electrolytstoornissen toont.
2. Stop eiwitintake.
3. Start een infuus glucose 10%, 2 L per 24 uur. En 500 ml 20% intralipid per 24 uur.
4. Geef indien orale intake mogelijk tevens orale koolhydraat intake (bijvoorbeeld 1 flesje Nutrical iedere 4 uur).
5. Corrigeer volume depletie met 0.9% NaCl per infuus. Het is belangrijk de vochtbalans goed te bewaken in deze patiënten, m.n. de groep met nierfunctiestoornissen. Er is vaak sprake van forse geforceerde diurese bij MMA en nog meer bij ontregeling. Diurese kan oplopen tot 6 liter per dag.
6. Geef oraal carnitine (3x daags 2 gram). Als de patiënt carnitine niet oraal verdraagt, geef dan carnitine IV in dezelfde dosering.
7. Geef hydroxycobalamine 1 mg IM 1 maal daags.
8. Geef natriumbicarbonaat op geleide lab (liefst oraal, indien niet mogelijk voorzichtig IV). Streef naar een normaal bicarbonaat. Dit kan gemeten worden in veneus gas. Corrigeer niet te agressief, omdat dit hersenoedeem kan geven. Bereken ook de anion gap om de mate van ontregeling te vervolgen.
9. Bij hyperammoniemie >80: start natriumbenzoaat IV 250 mg/kg/dag. Begin met een bolus van 10 gram in 30 min, daarna 10 gram per dag (hoog ammoniak ontstaat bij MMA patiënten secundair aan een high anion gap metabole acidose).
10. Start eventueel Metronidazol 400 mg 3dd IV of oraal ter verlaging van de opname van propionzuur vanuit de darmen.
11. Indien ammoniak niet goed daalt: geef zo spoedig mogelijk Carbaglu (NAGS enhancer): 4x daags 4 gram, dat is 20 tabletten per keer. Dit kan alleen oraal/over een sonde worden gegeven.
12. Indien er sprake is van ernstige hyperammoniemie of oligurie, start hemodialyse. Ga daarbij door met natriumbenzoaat.
13. Behandel uitlokkende factoren zoals onderliggende infecties en start laagdrempelig met behandeling hiervan (bijv. antibiotica).
14. Wees alert op het ontstaan van complicaties (**hypokaliemie, refeeding syndroom, volume depletie, pancreatitis, cardiomyopathie (z.n. echocardiografie, ECG), stroke-like episodes (m.n. basale ganglia met symptomen als ataxie en uitval), voedingstekorten (NB thiamine suppletie), epilepsie, nierfalen (tubulointerstitiële nefropathie)**)

15. Beoordeel de patiënt regelmatig opnieuw, inclusief GCS en lab:

- bloedgas
- ureum, albumine, electrolyten (bereken anion gap), glucose
- ammoniak, lactaat
- amylase/lipase
- urine: ketonen

16. Bij hyperglycemie (glucose >10 mmol/L): start insuline infuus volgens lokaal protocol.

17. Neem zo spoedig mogelijk contact op met de behandelaar van patiënt, of bel met de metabole internist van het dichtstbijzijnde academische centrum voor advies. Het centrum voor erfelijke hyperammoniemie van het Erasmus MC, is een door NFU en ministerie van VWS erkend expertise centrum.

Contra-indicaties (medicatie)

Methylmalonzuur is strict genomen een mitochondriële ziekte

De volgende medicatie moet **niet** worden gegeven aan patiënt :

<u>naam</u>	<u>Reden/gevolg</u>
Natriumvalproaat	Kan epilepsie verergeren door inductie carnitine deficientie, remmen beta-oxidatie en inhibitie OXPHOS
Barbituraten	Inhibitoren van OXPHOS
Gentamicine /Aminoglycosides	Kan sensoneurinale doofheid veroorzaken
Ciprofloxacin	mtDNA inhibitor
Chlooramphenicol	Inhibitor mitochondriële translatie
Tetracycline	Inhibitor mitochondriële translatie
Zidovudine	Veroorzaakt mitochondriële depletie
Metformine	Verhoogd melkzuur
Propofol	Remt vetzuuroxidatie
Depolariserende spierverslappers	

Met onderstaande medicatie is voorzichtigheid geboden:

Depakine, thiopental/ L-asparaginase/ peg-asparaginase/ Topiramate, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, furosemide, hydrochloorthiazide en salicylaten; camprosaat/ Methotrexate/ Zidovudine

Indien er een harde indicatie is voor onderstaande lijst dan goed kliniek en evt lactaat vervolgen.

Websites:

www.rcmm.info <<http://www.rcmm.info>

<http://www.mitopatients.org/mitodisease/potentially-harmful-drugs/item/97>

Achtergrond en symptomen:

Methylmalonacidemie is een groep erfelijke stofwisselingsziekten die hoort tot de groep organische acidurieën. Methylmalonacidemie wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym methylmalonyl CoA mutase (MCM). Dit enzym is belangrijk bij de afbraak van de aminozuren isoleucine, valine, threonine en methionine. Daarnaast speelt het een rol bij de afbraak van oneven-keten vetzuren en cholesterol en propionzuur geproduceerd door darmbacteriën.

Hydroxycobalamine (een vitamine B12 derivaat) is co-factor voor het enzym. Deficiëntie van methylmalonyl CoA mutase kan worden veroorzaakt door mutaties in het onderliggende gen (MUT) of aandoeningen die de adenosylcobalamine synthese beïnvloeden. Deze laatste groep kan, naast methylmalonacidemie ook resulteren in hyperhomocysteinemie.

Behandeling is gericht om het verminderen van de hoeveelheid substraat voor het enzym door het verminderen van de intake van voorlopers hiervan. Patiënten krijgen een eiwitbeperkt dieet en medicijnen (carnitine en metronidazol). Een deel van de patiënten is gevoelig voor behandeling met vitamine B12.

Vroege tekenen van ontregeling kunnen subtiel zijn: lethargie, verminderde eetlust of een verergering van bestaande neurologische problemen. Soms geven patiënten of verzorgers aan dat “iets niet klopt”.

Pathofysiologie van een acute ontregeling/aanval

Uitlokkende factoren die kunnen leiden tot een acute ontregeling en/of ernstige complicaties zijn infecties (m.n. gastrointestinaal), vasten of obstipatie. De oorzaak is echter lang niet altijd duidelijk.

De catabole stress die ontstaat in bovengenoemde situaties leidt tot een toename van methylmalonzuur met als gevolg high anion gap metabole acidose met hoog lactaat en later in de ontregeling ook een hoog ammoniak. De glucoseconcentratie is vaak normaal en in zeldzame gevallen laag. Acidose is het gevolg van ophoping van methylmalonzuur en de voorloper propionyl CoA en de productie van ketonen. Propionyl CoA is toxisch en remt onder meer de citroenzuurcyclus, ademhalingsketen en de ureumcyclus.

Symptomen bij een acute ontregeling/aanval

- lethargie
- verminderde eetlust
- verergering van bestaande neurologische problemen (bijvoorbeeld bewegingsstoornissen)
- prikkelbaarheid
- verminderd bewustzijn
- misselijkheid en braken

Een acute ontregeling kan leiden tot metabole acidose en hyperammoniemie . De hyperammoniemie ontstaat door verminderde NAG productie veroorzaakt door het teveel aan propionylCoA. NAG is noodzakelijk om de ureum cyclus te activeren. Carbaglu (een NAGS enhancer) kan dus helpen om de hyperammoniemie te bestrijden.