

Een pasgeborene met sepsis?

G.B. van den BERG, J.F.M. BRUINENBERG, J.M.Th. DRAAISMA, B.S. JAKOBS en A.A.J. van LANDEGHEM

Een twee dagen oude zuigeling werd opgenomen in het ziekenhuis onder verdenking van een sepsis. Het kind werd in toenemende mate comateus, waarvoor initieel geen oorzaak kon worden vastgesteld. Door een ernstige encefalopathie met status epilepticus rees het vermoeden op een metabole stoornis.

Met spoed werd nader metabool onderzoek ingezet. Het hierbij gevonden verhoogde ammoniak met respiratoire alkalose deed het vermoeden rijzen op een ureumcyclusdefect op het niveau van argininosuccinaat lyase, hetgeen bevestigd werd door de analyse van aminozuren in urine en bloed.

De patiënt werd behandeld met medicatie en een eiwitbeperkt dieet waarna hij snel opknapt. Thans, op kinderleeftijd, is er een psychomotorische retardatie en groeiachterstand. De transaminases zijn vanaf de leeftijd van 10 maanden persistent verhoogd.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekten; stofwisselingsziekte; sepsis; diagnostiek; ureumcyclus; ammoniak; argininosuccinaatlyasedeficiëntie

Casusbeschrijving

De patiënt is het eerste kind van gezonde, niet-con-sanguïene, ouders en werd spontaan geboren na een ongecompliceerde zwangerschap van 38 weken met geboortegewicht van 3140 gram. Op de tweede levensdag werd hij in toenemende mate sloom, kreunde en werd slap, waarna hij door de huisarts werd ingestuurd onder verdenking van sepsis.

Bij opname werd een rose/icterische en kreunende zuigeling gezien met een verlaagd bewustzijn. De temperatuur was 35 °C. Aan hoofd, hals en thorax werden geen bijzonderheden waargenomen. Hij had een soepele slanke buik, de lever was 3 centimeter palpabel, de milt niet. Het kind was geprikkeld.

In eerste instantie werd gestart met antibiotica en werd uitgebreide infectiologische diagnostiek ingezet. Een bij opname geconstateerde leukocytose met linksverschuiving normaliseerde echter. CRP was bij herhaling niet verhoogd. Er bleek sprake van een persistent respiratoire alkalose. Alle ingezette kweken bleven negatief.

Hoewel een thoraxfoto geen afwijkingen liet zien, ontstond er toenemende respiratoire insufficiëntie

St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

Correspondentie: G.B. van den Berg, St. Elisabeth Ziekenhuis, Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg
E-mail: secretariaat.CKCHL@elisabeth.nl

waarvoor beademing noodzakelijk was. Vanwege hemodynamische instabiliteit werd inotrope ondersteuning gegeven. In verband met convulsies werd tevens gestart met anti-epileptica. In de loop van de tijd ontstonden mineraalstoornissen als gevolg van een capillair lek Syndroom (lekkage van plasma door capillairen) als gevolg van septische shock. Het jongetje werd toenemend comateus. Opvallend in het laboratoriumonderzoek was een laag ureum van 1,4 mmol/l en verhoogde leverenzymen.

Bij neonatale sepsis behoren infectie, congenitale hartafwijkingen, gastro-intestinale problemen en metabole stoornissen opgenomen te worden in de differentiaaldiagnose. Gezien de neurologische bevindingen -ernstige encefalopathie met status epilepticus- de respiratoire alkalose en de verhoogde transaminases werd het vermoeden op een metabole aandoening steeds sterker. Er werd ammoniak in bloed bepaald en er werd urine verzameld voor metabool onderzoek.

De metabole afdeling van het klinisch-chemisch laboratorium vond bij het onderzoek van aminozuren in urine een fors verhoogde uitscheiding van glutamine en citrulline van respectievelijk 2357 mmol/mmol creatinine (referentiewaarde 52-205) en 664 mmol/mmol creatinine (referentiewaarde 0-11). Bij de analyse van organische zuren werd een verhoogde uitscheiding van melkzuur en HVA (dit laatste als gevolg van dopaminemedicatie) gezien. Bij de analyse van purinen/pyrimidinen werden geen bijzonderheden gevonden. De ammoniakconcentratie bleek 279 mmol/l te zijn.

Bij de analyse van aminozuren in serum (zie tabel 1) waren de concentraties van glutamine en citrulline verhoogd en in mindere mate ook die van alanine, proline en glycine, terwijl arginine laag-normaal bleek. Er werden pieken afkomstig van argininosuccinaat gevonden in het chromatogram.

Tabel 1. Concentraties van enkele aminozuren in serum van de patiënt enkele dagen na opname

Aminozuur	concentratie (µmol/l)	referentiewaarde (µmol/l)
glutamine	1721	400 - 780
citrulline	281	15 - 55
alanine	746	180 - 600
proline	515	70 - 280
glycine	502	70 - 530
arginine	48	25 - 145

Als conclusie van dit metabool onderzoek werd aan de aanvragend kinderarts doorgegeven: bevindingen passend bij een ureumcyclusdefect, waarschijnlijk op het niveau van argininosuccinaatlyase.

Na het stellen van de vermoedelijke diagnose en het constateren van de hoge ammoniak in bloed werd de patiënt met spoed overgebracht naar een academisch centrum voor hemodialyse/filtratie. Daar werd direct gestart met natriumbenzoaat- en L-arginine-HCl-infuus, teneinde de excretie van stikstofbevattende verbindingen te bevorderen. Daar het ammoniak daalde verviel de indicatie voor hemofiltratie. Een dag later was het ammoniak genormaliseerd tot 30-35 mmol/l en werd gestart met voeding met een opklimmende eiwitbelasting tot 2 g/kg/dag. Het natriumbenzoaat- en arginine-infuus werd gestopt waarna arginine in een orale toedieningsvorm gegeven werd. Aangezien citrulline (mogelijk toxisch) fors verhoogd bleef, werd citraat gegeven. Dit is gebaseerd op het idee dat de vorming van de argininosuccinaat gestimuleerd kan worden door de citroenzuurcyclus te activeren en daarmee de vorming van aspartaat te stimuleren.

Een week na opname kon de patiënt in goede conditie uit het ziekenhuis worden ontslagen. De diagnose argininosuccinaatlyasedeficiëntie werd bevestigd door het meten van de enzymactiviteit in bloed; er bleek geen activiteit aantoonbaar.

Thans is de patiënt 6 jaar en vele malen opgenomen geweest met metabole ontregelingen, soms gepaard gaande met convulsies, vaak aansluitend op een gastro-enteritisachtig beeld. Inmiddels is duidelijk dat de jongen een ernstige psychomote retardatie heeft en functioneert -zoals verwacht kan worden bij neonataal hyperammoniëmisches coma- op ZMLK-niveau. Zijn groei blijft met 6 centimeter onder de 3^e percentiële lijn flink achter. De leverenzymen zijn persistent verhoogd. Een leverbiopt op de leeftijd van 5 jaar liet geen ernstige fibrose zien, zodat er thans geen indicatie is voor een levertransplantatie. Inmiddels heeft hij een broer, waarbij prenataal de enzymactiviteit in chorionweefsel gemeten werd. Hij bleek de aandoening niet te hebben.

Beschouwing

Biochemie (1-3)

In zoogdieren wordt de overmaat ammonium die vrijkomt bij het eiwitmetabolisme omgezet naar ureum en uitgescheiden in de urine. De ureumsynthese omvat een aantal enzymatische reacties die bekend staan als ureumcyclus. Dit was het eerste cyclische metabole pad dat in 1932 door Krebs en Henselheit werd ontdekt (zie voor een overzicht over de ureumcyclus de figuur in ref. 6). De ureumcyclus lijkt een tweeledig doel te hebben: afvoer van overmaat stikstof en 'de novo' synthese van arginine.

Argininosuccinaatlyase (EC 4.3.2.1) katalyseert de omzetting van argininosuccinaat naar arginine en fumarate. Het enzym komt voor in lever, nier, hersenen en fibroblasten. Bij een deficiëntie van argininosuccinaatlyase is er onvoldoende synthese van arginine, waardoor ook de vorming van ureum in de volgende enzymatische stap verminderd is. Het substraat vóór

de blokkade, argininosuccinaat, hoopt zich op en wordt uitgescheiden in de urine. De verminderde activiteit van de ureumcyclus reduceert de afbraak van carbamoylfosfaat, als gevolg waarvan de voorlopers van carbamoylfosfaat (ammoniak en glutamine) eveneens hoge waarden bereiken en worden uitgescheiden in de urine. De klinische verschijnselen die waargenomen worden bij een ureumcyclusdefect worden toegeschreven aan de toxische werking die ammoniak en ook glutamine hebben op het zenuwstelsel (2).

Argininosuccinaatlyasedeficiëntie, ook bekend als argininosuccinaatacidurie (ASA), is een aandoening die zich openbaart bij jonge kinderen. De aandoening erft autosomaal recessief over, en het locus voor de aandoening is gelegen op chromosoom 7q11 (7). Prenatale diagnostiek is mogelijk door de meting van enzymactiviteit in gekweekte amniocyten of de meting van argininosuccinaat in vruchtwater.

Kenmerkend voor ureumcyclusdefecten in het routine laboratoriumonderzoek zijn een laag ureum en een hoog ammoniak met een respiratoire alkalose, als gevolg van stimulatie van het ademhalingscentrum waardoor hyperventilatie ontstaat. Patiëntjes gedijen slecht en kunnen zich 'septisch' presenteren zoals in dit geval (zie ook de bespreking in ref. 6).

Behandeling van ureumcyclusdefecten

Acute behandeling is gericht op het verlagen van de toxische concentraties van ammoniak en glutamine. Dit kan door in te grijpen in de stikstofbalans, door vermindering van de stikstof-c.q. eiwitinname en zo nodig hemodialyse. Lipiden en glucose worden intraveneus toegediend om een goede calorische 'intake' te garanderen en te voorkomen dat de patiënt katabool wordt en dus zijn lichaamsgeïmme eiwitten gaat afbreken. De stikstofbelasting kan verder worden verminderd door activering van alternatieve stikstof-excretieroutes. In principe draagt elk aminozuur dat uitgescheiden wordt bij aan de vermindering van ammoniak en glutamine.

Door toediening van natriumbenzoaat wordt glycine gebonden en als hippuurzuur uitgescheiden in de urine. Glutamine kan geconjugeerd worden met natriumfenylacetaat onder vorming van fenylacetylglutamine. Ook de uitscheiding van argininosuccinaat zelf draagt bij aan de stikstofexcretie. Daartoe kan L-arginine gesuppleerd worden, om zodoende zoveel mogelijk carbamoylfosfaat te binden en argininosuccinaat te vormen (zie figuur in ref. 6), hetgeen uitgescheiden wordt in de urine.

Als ultieme therapie voor een ureumcyclusdefect kan levertransplantatie noodzakelijk zijn, hoewel dit juist bij deze aandoening minder succesvol lijkt (4).

Literatuur

1. Blau N, Duran M & Blaskovics ME (eds.). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Chapman & Hall Medical, London: Chapman & Hall Medical, 1996; pp. 209-222.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS & Valle D (eds.). The metabolic basis of inherited disease, 7th edition. New York: McGraw-Hill, 1995; pp. 1187-1232.

3. Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP, Przyrembel H, Wadman SK (eds.). Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. München: Urban & Schwarzenberg, 1981; pp. 233-234.
4. Saudubray JM, Touati G, Delonlay P, Jouvet P, Narcy C, Laurent J, Rabier D, Kamoun P, Jan D, Revillon Y. Liver transplantation in urea cycle disorders. Eur J Pediatr 1999; 158 Suppl 2: S55-59.
5. Bodewes FAJA, Bergman KA, Smit GPA, Visser G. Neonatale hyperammoniemie. Tijdschr Kindergeneeskunde 2001; 69: 136-140.
6. Vries JE de, Meurs AMB, Rubio-Gozalbo ME, Spaapen LJM, van Gennip AH. Een patiënt met ornithinetranscarbamoylasedeficiëntie: het fysiologisch belang van de ureumcyclus. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 313-317.
7. Naylor SL, Klebe RJ, Shows TB. Argininosuccinic aciduria: assignment of the argininosuccinate lyase gene to the pter to q22 region of human chromosome 7 by bioautography. Proc Natl Acad Sci 1978; 75: 6159-6162.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 320-324

Een patiënt met onvervulde kinderwens en hart- en vaatziekten in de familie

P.M.W. JANSSENS¹ en G.H.J. BOERS²

Een vrouw wordt beschreven met een toevallig geconstateerde, preklinische homocystinurie. De homocystinurie bleek het gevolg te zijn van deficiëntie van het cystathionine- β -synthase. In één van de twee allelen van dit enzym werd de veel voorkomende T833C-mutatie aangetoond, wat suggereert dat de patiënt waarschijnlijk twee verschillende mutaties in de beide allelen voor het enzym heeft (en dus 'compound'-heterozygoot is). De patiënt werd behandeld met vitamine B6, foliumzuur en betaine, waardoor haar homocysteïnespiegel in bloed tot een acceptabel lage waarde terug was te brengen. Aansluitend op de duidelijke kinderwens had ze vervolgens een zwangerschap, die werd gecompliceerd door pre-eclampsie en HELLP-syndroom. Deze zwangerschapscomplicaties, die optraden ondanks de tijdens de zwangerschap aangehouden behandeling, waren waarschijnlijk mede het gevolg van haar metabole ziekte. De zwangerschap resulteerde in de voortijdige geboorte van een gezonde tweeling.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; homocystinurie; homocysteïne; vruchtbaarheidstoornissen; zwangerschap; pre-eclampsie; HELLP-syndroom; vitaminebehandeling

Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem¹, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen²

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, postbus 9555, 6800 TA Arnhem
E-mail: pjanssens@alysis.nl

Summary

A neonate with sepsis? Berg GB van den, Bruinenberg JFM, Draaisma JMT, Jakobs BS, van Landeghem AAJ. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 318-320.

A two-days old baby was admitted to the hospital under suspicion of a sepsis. The child became progressively unconscious for which initially no cause could be established. Because of a severe encephalopathy with epilepsy the suspicion for a metabolic disease rose. With dispatch metabolic investigation was performed. The high ammonia with respiratory alkalosis rose the suspicion on a urea cycle defect at the level of argininosuccinate lyase, which was affirmed by analysis of amino acids in urine and blood. The patient was treated with medication and a protein-restricted diet after which he improved rapidly. Now, the patient has reached child age and suffers mental retardation and growth delay. Transaminases are persistently elevated from the age of 10 months.

Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited disease; sepsis; diagnosis; urea cycle; ammonia; argininosuccinate lyase

Casusbeschrijving

Presentatie en kliniek

Bij een volwassen 23-jarige vrouw komt in de anamnese naar voren dat in de familie een duidelijk toegenomen risico op hart- en vaatziekten bestaat. Zij en haar man werden onderzocht bij een gynaecoloog in verband met ongewenste kinderloosheid. In haar voorgeschiedenis had de vrouw geen opvallende ziekten. Er was nimmer sprake van trombose, embolie of tromboflebitis. Mevrouw had altijd een normale bloeddruk. Ze voelde zich hooguit 'nogal moe'. Het lichamelijk onderzoek toonde een normale bloeddruk, geen hart- of vaatsouffles, normale pulsaties van de arteriën, normale reflexen, een normaal postuur en geen arachnodactylie ('spinvingers'). De familieanamnese was als volgt. De broer van de patiënt was gezond. De moeder van de patiënt was gezond, en had nooit trombose of andere hart/vaatziekten gehad. De vader van patiënte kreeg op 40-jarige leeftijd een hartinfarct en bij hem werden op 47-jarige leeftijd 6 coronaire bypasses aangelegd. De moeder van vader kreeg op 75 jarige leeftijd coronaire bypasses. De vader van vader had vanaf zijn veertigste levensjaar meerdere hartinfarcten.

Laboratoriumonderzoek en diagnose

Vanwege het verhoogde risico op hart- en vaatziekten in de familie van de patiënt wordt onderzoek ingesteld naar bekende biochemische risicofactoren voor hart- en vaatziekten, te weten lipoproteïnes, homocysteïne en afwijkingen in de bloedstolling (1). Hier-