

# Alpha-methylacyl-CoA racemase deficiëntie (AMACR deficiëntie)

## Auteurs:

C. (Corrie) Timmer, diëtist Amsterdam UMC

A.M.J. (Annemiek) van Wegberg, diëtist Radboud MC

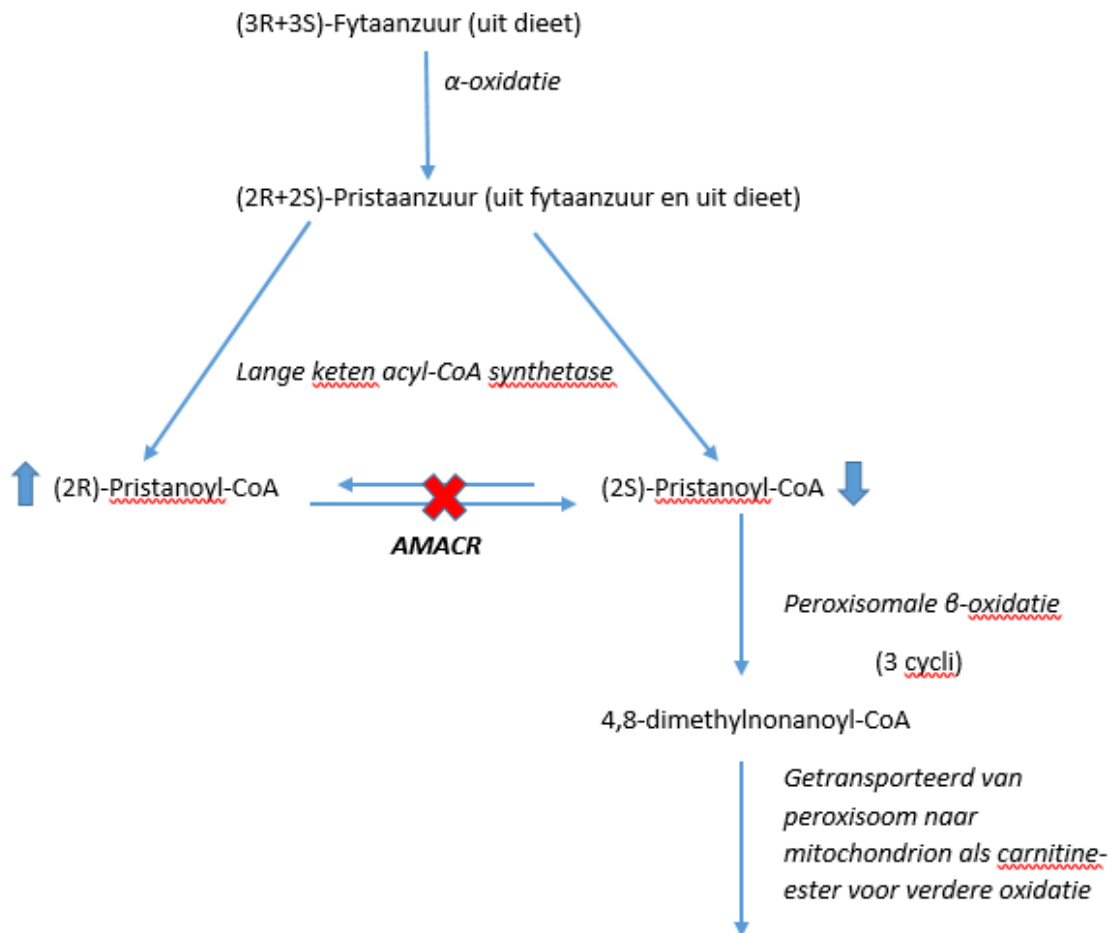
Met dank aan dr. S. (Sacha) Ferdinandusse, klinisch biochemisch geneticus Amsterdam UMC en prof. dr. C.E.M. (Carla) Hollak, internist Amsterdam UMC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

Datum: december 2022.

**Disclaimer:** de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## Alpha-methylacyl-CoA racemase deficiëntie (AMACR deficiëntie)



**Figuur 1.** Schematische weergave van pristaanzuur en AMACR deficiëntie, vereenvoudigd model.  
Afkortingen: AMACR = Alpha-methylacyl-CoA racemase; CoA= Co-enzym A.

## Samenvatting

Ziekte	Alpha-methylacyl-CoA racemase deficiëntie (AMACR deficiëntie).
Synoniemen	2-methylacyl-CoA racemase deficiency, BAS defect type 4 (BASD4), racemase deficiency
Enzym	Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR)
Werking	Omzetting van de (2R)-epimeer van pristanoyl-CoA en van de galzuurintermediären DHC-CoA en THC-CoA in de (2S)-epimeer voor $\beta$ -oxidatie in het peroxisoom (1)
Prevalentie	<1 / 1 000 000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
Kliniek	Neonataal: stollingsafwijkingen en cholestase door galzuur afwijkingen. Volwassenen: sensimotore neuropathie, encephalopathie, cerebellaire ataxia, cataract, retinitis pigmentosa, terugkerende rhabdomyolyse, levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom (2, 3)
Dieet	Fytaanzuur- en pristaanzuurbeperkt dieet
Medicatie	Cholzuur (in onderzoeksverband) Suppletie van vetoplosbare vitamines in geval van tekorten

## Ziektebeeld

AMACR deficiëntie is een autosomaal recessief overervende aandoening, veroorzaakt door mutaties in het AMACR gen (locatie: 5p13.2). Het AMACR gen maakt instructies voor de bouw van het enzym alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR; P504S). Dit enzym komt voor in mitochondriën en peroxisomen, en is nodig voor de vorming van galzuren en voor de afbraak van pristaanzuur. Bij AMACR deficiëntie worden verhoogde plasmawaarden van pristaanzuur (en in mindere mate fytaanzuur) en van de galzuur-intermediären DHCA en THCA gemeten (3). Daarnaast zijn vaak specifieke afwijkingen zichtbaar op een MRI van de hersenen (4).

## Pathofysiologie

De precieze oorzaak van de afwijkingen en symptomen bij AMACR zijn onvoldoende bekend. Peroxisomen spelen een belangrijke rol in de synthese van de primaire galzuren cholic acid (cholzuur) en chenodeoxycholic acid (CDCA) uit cholesterol in de lever (5). De hypothese is dat onvolledige synthese van galzuren leidt tot verhoogde waarden van galzuurintermediären (o.a. DHCA en THCA), met een mogelijk toxisch effect op verschillende organen, waaronder de lever (6). Daarnaast kan een tekort aan galzuren leiden tot een verminderde opname van vet en vet oplosbare vitamines in de

darm.

### **Complicaties**

De klinische presentatie van deze aandoening varieert. Kinderen kunnen zich presenteren met deficiënties in vetzuren en vet oplosbare vitamines, groeiachterstand, gastro-intestinale bloedingen en milde cholestase (galstuwing). Volwassen presenteren zich met verschillende neurologische afwijkingen. Naast sensomotore neuropathie en epilepsie worden visusproblemen (retinitis pigmentosa) en encefalopathie beschreven (7-9).

### **Behandeling**

#### **Farmacotherapie**

Cholzuur: bij een aantal peroxisomale aandoeningen waarbij er sprake is van stapeling van de galzuurintermediären DHCA en THCA is bekend dat cholzuur-behandeling kan leiden tot een verlaging van deze schadelijke stoffen (6). Mogelijk is dit ook het geval voor personen met een AMACR-deficiëntie (3), hier wordt nog verder onderzoek naar gedaan, o.a. in het Amsterdam UMC.

#### **Dieet**

Fytaanzuur en pristaanzuur zijn vertakte, zeer lange-keten vetzuren, die met name voorkomen in vlees en melkproducten van herkauwers (rund, geit, schaap), (vette) vis en sommige noten (10). Theoretisch zou dieetinterventie een positief effect op biochemische en klinische uitkomsten kunnen hebben. Hiervoor is echter nog onvoldoende bewijs. Bij 3 (van 6) casussen beschreven door Smith (2010) vond dieetinterventie plaats, waarbij slechts in 1 geval een biochemische respons werd gezien en bij 2 twijfelachtige klinische effecten beschreven zijn (11). Ook is nog onduidelijk of het verlagen van het plasma pristaanzuur gehalte en/ of het voorkomen van verdere stapeling van pristaanzuur de langere termijn klachten en complicaties kan voorkomen.

#### **Behandeldoelen**

- Een fytaanzuur- en pristaanzuur-bepoort dieet wordt aanbevolen, indien haalbaar. Er zijn echter geen streefwaarden bekend voor plasma pristaanzuurwaarden bij AMACR deficiëntie patiënten op dieet.
- Begeleiden bij de praktische uitvoering van het dieet. Hierbij moet ook de invloed van de dieetinterventie op kwaliteit van leven meegewogen worden. De belasting moet niet groter zijn dan de (nog onzekere) lange termijn voordelen.

- Voorkomen van voedingsdeficiënties, waarbij extra aandacht nodig is voor calcium, essentiële vetzuren, vitamine B2 en vet oplosbare vitamines (A, D, E en K).
- Handhaven van een gezond gewicht, met aandacht voor de preventie van (snelle) gewichtsreductie.

## **Algemene dieetkenmerken**

Het dieet voor patiënten met AMACR deficiëntie bestaat uit een pristaanzuurbeperkt en fytaanzuurbeperkt dieet. Fytaanzuur kan niet door het menselijk lichaam gevormd worden, dus komt volledig vanuit onze voeding. Pristaanzuur-rijke producten zijn ook fytaanzuur-rijk. Het grootste deel van pristaanzuur wordt gevormd vanuit fytaanzuur. Het pristaanzuurbeperkte dieetadvies is daarom gelijk aan het fytaanzuurbeperkte dieetadvies (zoals wordt geadviseerd bij patiënten met de ziekte van Refsum).

Omdat pristaanzuur net als fytaanzuur opgeslagen is in weefsels (waaronder vetcellen), kan het lang duren voordat de plasmawaarde goed daalt met dieet alleen. Er zijn geen data bekend over de snelheid van effect van het pristaanzuurbeperkte dieet bij patiënten met AMACR deficiëntie. Mogelijk is dit vergelijkbaar met een fytaanzuurdaling bij patiënten met de ziekte van Refsum. Bij patiënten met Refsum werd beschreven dat een halvering van het plasma fytaanzuurgehalte in gemiddeld 39 maanden behaald kan worden en een gemiddelde daling van 89% na ruim 10 jaar goede dieetrouw, met wel grote individuele verschillen (10).

## **Energie en macronutriënten**

Er zijn geen specifieke aandachtspunten wat betreft de hoeveelheid energie en macronutriënten in het dieet. Voorkom langdurig vasten en voorkom van (snelle) gewichtsreductie (zie ook onder het kopje ziekte).

## **Vet**

Hoewel producten met de zeer lange-keten vetzuren fytaanzuur en pristaanzuur beperkt moeten worden, is er geen sprake van een totale vetbeperking. De adviezen ten aanzien van totaal vet, verzadigd, onverzadigd en trans-vet zijn conform actuele nationale voedingsnormen. Enkele belangrijke bronnen van essentiële vetzuren moeten beperkt worden: het gebruik van (vette) vis en een aantal noten wordt afgeraden. Door deze dieetbeperkingen kan de inname van essentiële vetzuren verlaagd zijn. Ook de verstoring in het galzuurmetabolisme bij AMACR deficiëntie kan bijdragen aan het ontstaan van tekorten aan essentiële vetzuren. Indien nodig kan een (plantaardige) bron van essentiële vetzuren worden geadviseerd.

## **Vocht en vezels**

Conform actuele nationale voedingsnormen.

## **Vitamines, mineralen en spoorelementen**

Conform actuele nationale voedingsnormen. Bij de dieetbeperkingen bestaat er een risico op het ontstaan van deficiënties. Besteed daarom extra aandacht aan de inname van calcium, magnesium, ijzer, koper, selenium, zink, vit B2, B12 en de vet oplosbare vitamines A, D, E en K, en suppleer indien nodig. Onderzoek onder patiënten met de ziekte van Refsum (die hetzelfde dieet volgen), liet zien dat routinematige suppletie van micronutriënten niet nodig is (12). Bij AMACR deficiëntie kan de verstoring in het galzuurmetabolisme een extra verhoogd risico geven op tekorten in vet oplosbare vitamines. In het geval van deficiënties is suppletie noodzakelijk, eventueel op waterbasis.

## **Specifieke dieetpreparaten**

Indien dieetpreparaten, drinkvoeding of sondevoeding moet worden gebruikt om de voedingstoestand op peil te houden, heeft een product zonder fytaanzuur/ pristaanzuur de voorkeur.

## **Praktische uitwerking dieet**

Vlees en vet bevattende melkproducten van herkauwers (zoals rund, geit en schaap), (vette) vis en sommige noten moeten vermeden worden (10). Een uitgebreid dieetadvies is te vinden in de brochure 'dieetadvies bij fytaanzuur- en pristaanzuur-beperkt dieet' ([Diëtisten Erfelijke Stofwisselingsziekten](#)). Hierin staat ook informatie over dieetpreparaten, drinkvoeding en sondevoeding.

## **Specifieke aandachtspunten**

### **Ziekte**

Bij katabolie door ziekte of vasten komt fytaanzuur en pristaanzuur uit vetcellen vrij. Bij Refsum patiënten wordt in deze omstandigheden een snelle stijging van plasma fytaanzuurgehalte met klinische verslechtering beschreven (13-15). Aannemelijk is dat dit ook geldt voor pristaanzuur bij patiënten met AMACR deficiëntie, hoewel dit nog niet zo duidelijk beschreven is.

Om katabolisme te voorkomen kunnen aanvullende drinkvoeding, sondevoeding of parenterale voeding zonder melkvet en zonder visolie, en/ of het gebruik van energiemodules zoals glucosepolymeren (dextrine maltose) en vetemulsies noodzakelijk zijn.

## **Sport**

Buiten het voorkomen van katabolisme zijn er bij de uitoefening van sport geen specifieke aandachtspunten. Algemene richtlijn is om per 45 minuten sporten een koolhydraatrijk tussendoortje te nemen, zoals een banaan of een boterham ([defeatadultrefsumeverywhere.org](http://defeatadultrefsumeverywhere.org)).

## **Eerste levensjaar**

Wanneer de diagnose al op zuigelingenleeftijd gesteld wordt, moet meteen met een fytaanzuur- en pristaanzuur-beperkte zuigelingenvoeding gestart worden. Lees hiervoor de ingrediëntendeclaratie van de voeding, deze mag geen melkvet en geen visolie bevatten.

## **Ontlasting**

In geval van steatorroe kunnen specifieke dieetadviezen noodzakelijk zijn, zoals gangbaar bij een verminderde hoeveelheid galzuren.

## **Zwangerschap en lactatie**

Er is nog geen literatuur over zwangerschappen en de borstvoedingsperiode bij vrouwen met AMACR deficiëntie.

## **Overig**

Het gebruik van ibuprofen en soortgelijke 2-APA medicatie wordt afgeraden bij patiënten met AMACR deficiëntie, vanwege de rol die AMACR bij de metabolisering van dit medicijn speelt (16).

## **Dieetrichtlijnen en informatiebronnen**

- [Patiëntenvereniging NL \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging BE \(BOKS\)](#)
- [Adult Refsum Disease Foundation | DARE](#) (internationale patiëntenvereniging voor Refsum patiënten, die ook de belangen wil behartigen van patiënten met AMACR deficiëntie).
- Nationale richtlijn: (nog) niet bestaand.
- Internationale richtlijn: (nog) niet bestaand.
- OMIM: [614307](#)

## Referenties

1. Lloyd MD, Darley DJ, Wierzbicki AS, Threadgill MD. Alpha-methylacyl-CoA racemase--an 'obscure' metabolic enzyme takes centre stage. *FEBS J.* 2008;275(6):1089-102.
2. Poll-The BT, Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal Disorders. In: Hollak CEML, R. , editor. *Inherited Metabolic Disease in Adults: A Clinical Guide* Oxford University press; 2016.
3. Wanders RJA, Klouwer FCC, Engelen M, Waterham HR. Peroxisomal disorders. In: Blau N, editor. *Physician's guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* Switzerland: Springer Nature; 2022.
4. Haugarvoll K, Johansson S, Tzoulis C, Haukanes BI, Bredrup C, Neckelmann G, et al. MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:1.
5. Vaz FM, Ferdinandusse S. Bile acid analysis in human disorders of bile acid biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2017;56:10-24.
6. Ferdinandusse S, Denis S, Faust PL, Wanders RJ. Bile acids: the role of peroxisomes. *J Lipid Res.* 2009;50(11):2139-47.
7. Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT, Graham A, Rees JE, Allen JT, et al. Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet.* 2000;24(2):188-91.
8. Van Veldhoven PP. Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. *J Lipid Res.* 2010;51(10):2863-95.
9. Wanders RJA, Vaz FM, Waterham HR, Ferdinandusse S. Fatty Acid Oxidation in Peroxisomes: Enzymology, Metabolic Crosstalk with Other Organelles and Peroxisomal Disorders. . In: Lizard G, editor. *Peroxisome Biology: Experimental Models, Peroxisomal Disorders and Neurological Diseases* Advances in Experimental Medicine and Biology Series, Vol. 1299: Springer; 2020.
10. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C, Sidey MC, Feher MD, Wierzbicki AS. The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(9):954-7.
11. Smith EH, Gavrillov DK, Oglesbee D, Freeman WD, Vavra MW, Matern D, et al. An adult onset case of alpha-methyl-acyl-CoA racemase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S349-53.
12. Baldwin EJ, Harrington DJ, Sampson B, Feher MD, Wierzbicki AS. Safety of long-term restrictive diets for peroxisomal disorders: vitamin and trace element status of patients treated for Adult Refsum Disease. *Int J Clin Pract.* 2016;70(3):229-35.
13. Harari D, Gibberd FB, Dick JP, Sidey MC. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(7):614-7.



14. Poll-The BT, Auburg P, Wanders RJA. Peroxisomal Disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 5th ed: Springer; 2011.
15. Wierzbicki AS, Mayne PD, Lloyd MD, Burston D, Mei G, Sidey MC, et al. Metabolism of phytanic acid and 3-methyl-adipic acid excretion in patients with adult Refsum disease. *J Lipid Res.* 2003;44(8):1481-8.
16. Lloyd MD, Yevglevskis M, Lee GL, Wood PJ, Threadgill MD, Woodman TJ. alpha-Methylacyl-CoA racemase (AMACR): metabolic enzyme, drug metabolizer and cancer marker P504S. *Prog Lipid Res.* 2013;52(2):220-30.