

## **129. GSD-2 ( $\alpha$ -1,4-glycosidase) / Pompe**

### **Synoniemen:**

Glycogen Storage Disease type 2  
GSD-2  
Glycogenose type 2  
zure Alpha Glucosidase deficiëntie  
acid maltase deficiency  
 $\alpha$ -1,4-glycosidase deficiëntie / deficiency  
Glycogeenstapelingsziekte type 2

Meest gebruikte naam:  
Ziekte van Pompe (GSD-2)

### **Inleiding**

De ziekte van Pompe (GSD-2) is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Glycogeenstapelingsziekten**

GSD-2 is een zogenoemde glycogeenstapelingsziekte. Dit is een groep van ziekten waarbij de afbraak of opbouw van glycogeen verstoord is. De Engelse naam van deze ziekten is Glycogen Storage Diseases, afgekort GSD, waarvan er een tiental types zijn. De ziekte van Pompe is type 2 en wordt dus ook wel aangeduid met GSD-2.

De eerste arts die een GSD patiënt beschreef, was de Nederlandse kinderarts van Creveld. In 1928 gaf hij een lezing 'Over een bijzondere stoornis in de koolhydraatstofwisseling in den kinderleeftijd'. Later bleek dat het bij zijn patiënt om GSD-3 ging.

Vier jaar later, in 1928, beschreef de Nederlandse arts Pompe een patiëntje dat op de leeftijd van 7 maanden plotseling was overleden. Bij onderzoek bleek dat het kind een ontzettend groot hart had, waarin grote hoeveelheden glycogeen zaten. Ook in andere weefsels (spieren en organen) vond Pompe abnormale hoeveelheden glycogeen. In 1963 leidden verschillende onderzoeken ertoe dat het onderliggende enzymdefect werd ontdekt.

### ***Achtergrond***

Koolhydraten (suikers) zijn belangrijk voor de mens als brandstof (energiebron) of als hulpstof bij de opbouw van weefsels. Met name de hersenen zijn sterk afhankelijk van de hoeveelheid suiker in het bloed, daarom is het belangrijk dat de suikerspiegel in het bloed niet te laag wordt. Het lichaam zorgt op een aantal manieren dat de suikervoorraad op peil blijft: Koolhydraten worden via de darmen uit de voeding gehaald. Voor een deel komen ze rechtstreeks als glucose in het bloed, voor een deel worden ze opgeslagen in de vorm van glycogeen. Dat is een polysaccharide

(zie kader) die door het lichaam wordt gemaakt en vervolgens wordt opgeslagen. Zo ontstaat een energievoorraad die kan worden benut als het suikerpeil in het bloed daalt. De grootste opslag van glycogeen vindt plaats in de lever. Daarnaast wordt het opgeslagen in de spieren.

Als een tijdje na de maaltijd een grote inspanning geleverd moet worden waarbij veel energie nodig is (bijvoorbeeld sporten), dan kan het glycogeen worden afgebroken tot glucose om het suikergehalte in het bloed op peil te houden. Als dat niet voldoende is, kan het lichaam "nieuwe" glucose maken uit niet-koolhydraten, zoals vetten en eiwitten. Dat proces heet 'gluconeogenese'.

Bij de verschillende omzettingen van de koolhydraten gebruikt het lichaam een groot aantal enzymen. Bij het ontbreken van een bepaald enzym kunnen er klachten optreden ten gevolge van de ophoping van glycogeen of juist een tekort van een ander koolhydraat.

Koolhydraten komen in verschillende vormen in de voeding voor. Alleen de eenvoudigste vorm (glucose) kan direct in het bloed worden opgenomen. Andere soorten koolhydraten worden omgezet in glucose of glycogeen.

#### *Monosacchariden*

Dit zijn enkelvoudige suikers ("mono" betekent één). Het belangrijkste monosaccharide voor de mens is glucose ("glycos" is het Griekse woord voor suiker). Glucose wordt rechtstreeks gebruikt als energiebron voor een heleboel organen en de spieren. Fructose, is een iets anders gevormde monosaccharide, die voorkomt in fruit (vruchtensuiker). Galactose is een monosaccharide, dat gebonden aan glucose, wordt aangetroffen in melk als lactose (melksuiker). Lactose noemt men een disaccharide (zie hieronder).

#### *Disacchariden*

Dit zijn suikers opgebouwd uit twee monosacchariden. ("di" staat voor twee) Naast lactose zijn maltose en sucrose voorbeelden van disacchariden. Maltose (moutsuiker) bestaat uit twee glucosemoleculen. Sucrose (rietsuiker) bestaat uit een fructosemolecuul en een glucosemolecuul.

#### *Polysacchariden*

In brood, pasta en aardappelen zit zetmeel; dit is gemaakt van een groot aantal glucosemoleculen aan elkaar. Zetmeel is een polysaccharide ("polys" betekent veel); een meervoudig suiker. Hiervan kan het lichaam zelf verschillende nieuwe suikers maken.

#### *Glycogeen*

Een overschot aan koolhydraten slaat het lichaam op als glycogeen, een polysaccharide. Glycogeen is een lange keten van glucosemoleculen, met een heleboel vertakkingen.

#### *Lysosomale stapelingsziekten*

De ziekte van Pompe is de enige glycogeenstapelingsziekte waarbij het defecte enzym in de lysosomen zit. Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Sommige lysosomen

zijn een soort recyclefabriekjes, waar oude, kapotte celonderdelen worden afgebroken. Andere lysosomen halen stoffen van buiten de cel naar binnen om ze om te zetten in bruikbare onderdelen. In de lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt. Binnen een lysosoom zijn zo'n dertig enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Bij de ziekte van Pompe is de stof die zich ophoopt in de lysosomen glycogeen. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

#### *Het defecte enzym bij GSD-2*

Het enzym dat geheel of gedeeltelijk ontbreekt bij patiënten met GSD-2 is het lysosomale enzym  $\alpha$ -1,4-glucosidase.

#### *Zeldzaamheid*

GSD-2 is een zeldzame ziekte. Het voorkomen van alle varianten van de ziekte samen wordt geschat op ongeveer 1 op de 50.000 mensen. De infantiele vorm komt het vaakst voor, namelijk bij zo'n 1 op de 76.000 nieuwgeboren kinderen. De varianten van de ziekte van Pompe die later optreden (juvenile en adulte vorm), komen naar schatting voor bij 1 op de 143.000 mensen. Dit kan echter een te lage schatting zijn, omdat de milde vormen van de ziekte gemakkelijk gemist kunnen worden.

#### *Andere glycogeenstapelingsziekten*

Naast GSD-2 zijn er nog tien andere glycogeenstapelingsziekten. Net als bij Pompe is er vaak de naam van een arts aan verbonden die de ziekte als eerste heeft ontdekt, of een belangrijke mijlpaal in de kennis over de ziekte heeft bereikt.

Hieronder worden alle glycogeenstapelingsziekten opgesomd, met de naam van de arts waarnaar ze zijn genoemd.

Ze kunnen worden onderverdeeld in ziekten waarbij voornamelijk de spieren zijn aangedaan en ziekten waarbij zowel de lever als de spieren zijn aangedaan.

Glycogeenstapelingsziekten waarbij voornamelijk de spieren zijn aangedaan:

GSD-2 (Pompe)

GSD-5 (McArdle)

GSD-7 (Tarui)

Glycogeenstapelingsziekten waarbij zowel de spieren als de lever zijn aangedaan:

GSD-1 (von Gierke)

GSD-3 (Cori-Forbes)

GSD-4 (Andersen)

GSD-6 (Hers)

GSD-9

GSD-0

GSD-11 (Fanconi-Bickel)

#### **Symptomen**

GSD-2 heeft verschillende verschijningsvormen. De ernstigste vorm is de infantiele variant, waarbij de verschijnselen van de ziekte vrijwel meteen na de geboorte optreden en leiden tot een vroege dood. Aan het andere eind van het klinische

spectrum is er een adulte (volwassen) variant waarbij de verschijnselen mild zijn en pas na het twintigste levenjaar optreden. Daartussen in zit een variant die wordt aangeduid als laat-infantiele, juveniele of spiervariant van GSD-2. De varianten worden hieronder afzonderlijk besproken.

### *Infantiele GSD-2*

De infantiele variant van GSD-2 is de klassieke vorm, die beschreven is door de Nederlandse arts Pompe. Kinderen met deze vorm van de ziekte vertonen de eerste verschijnselen van de ziekte in de eerste maanden na hun geboorte. Vaak worden ze als zuigeling snel moe tijdens het drinken en hebben ze een oppervlakkige ademhaling. Ook zijn de kinderen vaak heel slap. Ze hebben een slechte motoriek en hun spierkracht is verminderd. Dit wordt ook wel de 'floppy baby' verschijning genoemd. Vaak hebben de kinderen ook een opvallend grote tong, wat moeilijkheden met slikken en zuigen kan geven. Een belangrijke aanwijzing voor artsen is dat de kinderen een sterk vergroot hart hebben.

De spierzwakte en de vergroting van het hart is progressief, d.w.z. dat het hart steeds groter wordt en de spieren steeds slapper. De verstandelijke ontwikkeling is over het algemeen normaal, maar de ziekte is dusdanig ernstig en progressief dat de kinderen zonder behandeling vaak voor hun eerste levensjaar komen te overlijden, meestal door hartfalen.

Er is nog een tweede vorm van GSD-2 waarbij de verschijnselen al op jonge leeftijd naar voren komen. Bij deze kinderen zijn er vooral symptomen in de spieren. Zij hebben geen vergroot hart en ook meestal geen vergrote lever. Een abnormaal grote tong kan wel voorkomen. Kinderen met deze vorm van de ziekte van Pompe overlijden zonder behandeling soms ook voor hun eerste levensjaar, maar er zijn ook verschillende kinderen die ouder dan twee jaar worden.

Deze vorm is zeldzamer dan de klassieke ziekte van Pompe, maar het is mogelijk dat de diagnose vaker wordt gemist, of dat kinderen een verkeerde diagnose krijgen.

### *Juveniele GSD-2*

Er is overlap tussen de spiervariant van infantiele GSD-2 en juveniele GSD-2 en artsen hanteren soms andere normen. Sommigen kijken alleen naar de leeftijd waarop de eerste symptomen van de ziekte duidelijk worden (6 tot 12 maanden na de geboorte), terwijl andere alle patiënten met enkel spierproblemen ook tot deze groep rekenen. De indeling is dus enigszins willekeurig en er zijn tussen patiënten met deze variant van GSD-2 grote verschillen in de leeftijd waarop de symptomen beginnen, welke organen aangedaan zijn en hoe snel de ziekte zich ontwikkelt. Over het algemeen geldt dat als de ziekte later begint, het hart meestal niet is aangedaan en de ziekte langzamer voortschrijdt.

Het belangrijkste symptoom is dat de spieren steeds slapper en zwakker worden. Dat geldt ook voor de ademhalingsspieren. Daarbij kan een vergroting van het hart, de lever en de tong optreden, maar dat hoeft niet.

Doordat de ademhalingsspieren door de ziekte zijn aangedaan, overlijden patiënten zonder behandeling vaak voor hun twintigste levensjaar aan het falen van de ademhaling.

### *Adulte GSD-2*

De variant van GSD-2 die pas op latere leeftijd optreedt, is de adulte variant. De ziekte wordt gekenmerkt door een langzaam voortschrijdende spierzwakte, maar de

symptomen kunnen ook vooral in de ademhalingspijeren tot uiting komen. Vaak krijgen patiënten pas last van de ziekte na hun twintigste levensjaar (sommigen zelfs pas na hun zestigste).

Omdat de symptomen niet heel duidelijk zijn en veel overlap vertonen met andere (spier-)ziekten, wordt lang niet altijd de juiste diagnose gesteld.

### **Diagnose**

Voor de infantiele vorm wordt de diagnose meestal gesteld aan de hand van de duidelijke hartafwijkingen. Op een röntgenfoto is duidelijk te zien dat het hart vergroot is. Ook een hartfilmpje vertoont vaak afwijkingen. Voor een definitieve diagnose is het nodig om de enzymactiviteit van het enzym  $\alpha$ -1,4-glucosidase te bepalen.

Daarvoor wordt in het laboratorium een stukje spierweefsel onderzocht. Ook voor de juveniele en adulte vorm van de ziekte is dit de methode om de diagnose definitief te stellen. Over het algemeen wordt ook DNA onderzoek gedaan om te bepalen welke mutatie de patiënt heeft.

De ziekte van Pompe is één van de eerste ziekten waarbij prenatale diagnose mogelijk was. Dat wordt alleen gedaan als de ziekte bekend is in het gezin, doordat een eerder kind de ziekte ook had. De prenatale diagnose kan op verschillende manieren worden uitgevoerd, zowel door enzymonderzoek van het vruchtwater, als door DNA onderzoek.

Sinds kort is er een behandeling met enzymvervangingstherapie beschikbaar voor de ziekte van Pompe. Het tijdig stellen van een diagnose bij de vroege typen van dit ziektebeeld kan ervoor zorgen dat ook tijdig met de behandeling begonnen kan worden. Zeker bij de infantiele en juveniele vormen van dit ziektebeeld kan tijdige diagnose en behandeling veel van de hierboven beschreven symptomen en beperkingen voorkomen. Voor de allerkleinsten is een tijdige diagnose zelfs van levensbelang.

### **Behandeling**

Tot voor kort was er voor GSD-2 geen effectieve behandeling voorhanden. Patiënten met de infantiele vorm overleden meestal in het eerste levensjaar ten gevolge van hartfalen (een verslechtering van functie van het hart). Patiënten met de juveniele vorm, met alleen spierzwakte, overleden voor de volwassen leeftijd door een verminderd functioneren van de ademhalingspijeren en het daardoor veroorzaakte zuurstofgebrek. Alleen patiënten met de adulte vorm van de ziekte konden hoge leeftijden bereiken.

In 1999 begonnen de eerste proeven waarbij patiënten het ontbrekende enzym toegediend kregen met een infuus. De therapie was veelbelovend, maar de producent van het medicijn ging failliet. Een nieuwe producent heeft de productie van het enzym overgenomen. Daarom waren er opnieuw klinische trials nodig, waarbij de werkzaamheid en veiligheid van het middel werden onderzocht. Inmiddels is het medicijn op de markt onder de naam Myozyme.

Het expertise- en behandelcentrum voor deze ziekte is het Erasmus Mc in Rotterdam. De patiënten die met dit middel behandeld worden, krijgen dit een keer in de twee weken (thuis of in het ziekenhuis) via een infuus toegediend.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).