

## **194. Glycerolkinase deficiëntie**

### **Synoniemen:**

Glycerol kinase deficiency / deficiëntie

Hyperglycerolemie

Meest gebruikte naam

Glycerolkinase deficiëntie

### **Inleiding**

Glycerolkinase deficiëntie is een zeer 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 milde of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

*Het defecte of ontbrekende enzym*

Bij glycerolkinase deficiëntie werkt het enzym glycerolkinase niet goed. Dit enzym speelt een belangrijke rol in de suiker- en vetstofwisseling. Glycerol kan vetzuren binden tot vetten en kan worden omgezet in glucose.

De aandoening kent drie verschillende vormen.

1. Asymptomatische vorm. Hierbij werkt het enzym glycerolkinase onvoldoende, maar leidt dit nog niet tot lichamelijke klachten. In andere woorden, de patiënten zijn 'asymptomatisch' (hebben geen klachten).
2. De juveniele vorm. In deze vorm werkt het enzym glycerolkinase ook onvoldoende, maar leidt het wél tot klachten. De klachten ontstaan in de jeugd (juveniel).
3. De complexe variant. Het enzym glycerolkinase werkt niet goed, maar het defect is ook verbonden aan andere genen. Dit zijn de genen, waarin mutaties kunnen leiden tot Duchenne's spierdystrofie en aangeboren bijnierschorschypoplasie. Hierdoor hebben de patiënten met de complexe variant ook schade aan hun spieren en bijniere, waardoor zij een veel uitgebreider klachtenpatroon ervaren. Dit wordt ook wel de infantiele vorm van glycerolkinasedeficiëntie genoemd, omdat het zich al uit in de vroege kindertijd.

### *Zeldzaamheid*

De aandoening is zeer zeldzaam. De ziekte komt vrijwel alleen bij mannen voor.

## **Symptomen**

De klachten die patiënten ervaren bij glycerolkinase deficiëntie zijn zeer wisselend. Het hangt sterk af van de vorm waaraan patiënten lijden. Hierom is een opsplitsing gemaakt in deze verschillende groepen.

1. In de asymptomatische vorm hebben patiënten geen klachten. Het gen werkt niet goed, waardoor een te hoge hoeveelheid glycerol in het bloed en de urine aanwezig is, maar dit leidt niet tot symptomen.
2. In de juveniele vorm hebben patiënten wel klachten. Het gaat bijvoorbeeld om een lagere lichaamstemperatuur, overgeven en vermoeidheid. Soms kunnen ook epileptische aanvallen en een ontwikkelingsachterstand optreden. De klachten ontstaan meestal in de kinderleeftijd, veelal tussen de leeftijd van twee tot zeven jaar. Vaak worden ze uitgelokt door lichamelijke activiteit of vasten.
3. In de complexe variant zijn ook andere genen aangetast naast het gen dat codeert voor glycerolkinase. Hierdoor kunnen naast de klachten beschreven bij de juveniele vorm ook andere klachten ontstaan. Patiënten kunnen op de babyleeftijd scheel zien en al vroeg epilepsie ontwikkelen. Soms zijn de zaadbollen niet ingedaald en treden puberteitskenmerken verlaat op. Vaak hebben ze een geestelijke beperking. Als de bijnieren slecht zijn ontwikkeld (hypoplasie), kunnen patiënten overgeven, voedingsproblemen ontwikkelen, slecht groeien, afvallen en toch blijven plassen. Ze zijn vaak langer ziek bij infecties dan andere kinderen, kunnen lage bloedsuikers krijgen en een bruine huid. Als ook het gen voor Duchenne's spierdystrofie is aangetast, hebben de kinderen weinig spierkracht, moeite met lopen, vallen zij vaak en zijn ze snel vermoeid.

Patiënten met de asymptomatische of juveniele variant van glycerolkinase deficiëntie zijn in staat om een normaal leven te hebben.

## **Diagnose**

Om de diagnose te stellen kunnen verschillende onderzoeken of testen uitgevoerd worden.

In het bloed en urine is een verhoogde hoeveelheid glycerol te vinden. Het slecht werkend enzym (glycerolkinase) kan men meten in verschillende cellen, waaronder bloedcellen. Het enzym wordt gecodeerd door het GK gen. Dit gen kan op mutaties worden onderzocht om de diagnose te bevestigen. Door naar mutaties in dit gen te zoeken, kunnen ook dragers en asymptomatische patiënten ontdekt worden.

## **Behandeling**

Glycerolkinase deficiëntie is helaas niet te genezen. Wel kunnen klachten zo veel mogelijk voorkomen worden met dieetbehandeling. Ouders kunnen hun kind bijvoorbeeld weinig vet en voornamelijk koolhydraatrijke maaltijden geven met daarbij vooral langzame koolhydraten, zoals zilvervliesrijst, volkoren brood, peulvruchten, groenten en fruit. Tijdens lichamelijke inspanning wordt geadviseerd om wat meer te eten. Hevige fysieke activiteit moet worden vermeden.

Wanneer bij de complexe variant de bijnieren slecht functioneren, worden bepaalde hormonen niet gemaakt. Deze hormonen zijn erg belangrijk voor het lichaam. Het tekort kan

worden opgevangen door patiënten deze bijnierschorschormonen toe te dienen. Voor Duchenne's spierdystrofie is geen effectieve behandeling bekend.

### **Erfelijkheid**

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kunt genezen. Het betekent meestal dat de ouders van tevoren niet hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van. Zij zijn dan "gezonde dragers" van een afwijkend gen en hebben daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Een kind met de ziekte mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt. Glycerol kinase deficiëntie erft X-gebonden recessief over.

#### *X-gebonden recessief*

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen de vrouw, die twee X chromosomen heeft en de man die een X- en een Y-chromosoom heeft.

Bij X-gebonden recessief overervende ziekten ligt het afwijkende gen op het X- geslachtschromosoom. Deze ziekten komen vrijwel alleen bij jongens en mannen tot uiting, omdat zij maar één X-chromosoom hebben.

Als hun moeder op één van haar X-chromosomen een afwijkend gen heeft, is zij meestal zelf niet ziek, want op haar andere X-chromosoom heeft ze nog het normale gen. Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij haar voldoende aangemaakt wordt. Haar zonen hebben 50% kans om de ziekte te erven. Haar dochters zijn gezond, maar hebben 50% kans dat ze draagster zijn van het afwijkende gen. Zij kunnen de ziekte ook weer aan hun zonen doorgeven. Ook hier is het vaak onbekend dat vrouwen draagster zijn, totdat er een zoon met een stofwisselingsziekte wordt geboren. De zieke man geeft alleen het afwijkende gen door aan zijn dochters, die allemaal draagster zullen zijn. Zijn zonen krijgen het X-chromosoom van de moeder, dus zijn niet ziek of drager. De kans dat de zieke man de ziekte aan zijn kinderen doorgeeft is heel erg klein, omdat zijn partner dan drager moet zijn van dezelfde genafwijking. Wanneer de partner geen familie is, is de kans dat zij dezelfde genafwijking heeft, zeer klein.

