

## **42. Glutaaracidurie type 1**

### **Synoniemen:**

Glutaaracidemie type 1 of  
Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency / deficiëntie  
GA-1

Meest gebruikte naam:  
Glutaaracidurie type 1

### **Inleiding**

Glutaaracidurie type 1 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.

### **Achtergrond**

#### *Eiwitten en aminozuren*

In onze voeding kunnen we drie verschillende soorten voedingsstoffen onderscheiden: vetten, koolhydraten (suikers) en eiwitten. Er zijn een heleboel verschillende soorten eiwitten. Ze zitten bijvoorbeeld in vlees, melkproducten, brood en andere graanproducten, en peulvruchten.

Eiwitten worden op allerlei plaatsen in het lichaam gebruikt. Allereerst zijn ze een bouwstof voor spieren en geven ze stevigheid aan de huid en de botten. Veel eiwitten zijn betrokken bij de opname en verwerking van andere stoffen in het lichaam. Hormonen zijn gemaakt van eiwitten, net als antistoffen, die door het immuunsysteem worden gemaakt om virussen en bacteriën op te ruimen.

Voor al die verschillende functies zijn verschillende eiwitten nodig. Die krijgen we niet allemaal kant en klaar binnen via de voeding. In ons lichaam worden de eiwitten die we eten eerst afgebroken. Daarna maakt het lichaam er precies die eiwitten van die het nodig heeft.

Alle verschillende eiwitten zijn opgebouwd uit een beperkt aantal bouwstenen, de aminozuren. Je zou eiwitten kunnen vergelijken met kralenkettingen. Er zijn twintig verschillende soorten kralen (de aminozuren), waarmee je bijna oneindig veel verschillende kettingen kunt rijgen. Alle eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

#### *Afbraakproducten van aminozuren*

De twintig verschillende aminozuren zijn heel verschillend van vorm. Als er via de voeding meer aminozuren binnenkomen dan nodig is voor een gezonde groei of onderhoud van de weefsels, worden ze afgebroken in kleinere onderdelen. Die worden weer gebruikt als energieleverancier voor de cel.

Die afbraak gebeurt in verschillende stappen, waarbij verschillende enzymen betrokken zijn. Als één van die enzymen niet werkt of ontbreekt, stapelen de

tussenproducten zich op. Dat zijn allemaal zogenoemde 'organische zuren', die zich ophopen in de cellen of via een alternatieve route worden afgebroken tot stoffen die schadelijk zijn, met name voor de hersenen en het zenuwstelsel.

#### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Bij patiënten met glutaaracidurie type 1 is het enzym glutaryl CoA-dehydrogenase niet of niet voldoende werkzaam. Dat enzym is nodig voor de afbraak van glutaryl CoA, een stof die ontstaat uit de aminozuren lysine en tryptofaan. De verstoorde afbraak van glutaryl CoA leidt bij patiënten tot de ophoping van organische zuren in de hersenen. Sommige zuren worden ook in grote hoeveelheden in de urine gevonden, zoals glutaarzuur. De naam van de ziekte is daaruit afgeleid (het achtervoegsel -urie betekent dat een stof in de urine wordt gevonden).

#### *Zeldzaamheid*

Glutaaracidurie type 1 is een zeldzame ziekte. Het is niet bekend hoe vaak de ziekte in België precies voorkomt. Uit schattingen in andere landen blijkt dat de ziekte bij ongeveer één op de 50.000 tot 100.000 nieuwgeboren kinderen voorkomt.

#### **Symptomen**

De meeste kinderen met glutaaracidurie type 1 worden meestal normaal geboren, hoewel ze een wat groot hoofd kunnen hebben. Bij een deel van de kinderen groeit de schedelomtrek in het eerste levensjaar zo hard dat dit een reden kan zijn voor verwijzing naar de kinderarts. Meestal komt de ziekte echter pas aan het licht na een periode van vasten, vaak tussen het eerste en het tweede levensjaar. Bijvoorbeeld bij buikgriep of een infectieziekte of koorts kan het voorkomen dat kinderen langere tijd weinig of niets eten (of alles wat ze eten weer uitbraken). Door het vasten raakt het lichaam van een patiëntje in een crisis, die zorgt voor schade in de hersenen. Met name het gedeelte van de hersenen dat de houding en beweging stuurt, raakt beschadigd.

Daardoor hebben patiënten veel bewegingsstoornissen (zoals ongecontroleerde bewegingen en spasmen van het hoofd, de romp en de ledematen) en moeite met praten. Zij kunnen ook verlamingsverschijnselen hebben. Die symptomen verschijnen plotseling na een crisis en het herstel is vaak langzaam en onvolledig. Door nieuwe perioden van ziekte, koorts of infectie kan de achteruitgang van de patiënt verergeren, maar dit is niet bij alle patiënten het geval.

Door behandeling kunnen meestal nieuwe crises voorkomen worden, maar de al bestaande hersenschade kan niet omgekeerd worden.

#### **Diagnose**

Een arts kan de diagnose glutaaracidurie type 1 vermoeden op grond van de symptomen. Voor een definitieve diagnose is echter laboratoriumonderzoek nodig. Een metabool laboratorium doet metingen in de urine, om de aanwezigheid van karakteristieke organische zuren te bepalen (glutaarzuur en 3-hydroxyglutaarzuur en soms glutarylcarnitine). Ook doet het laboratorium metingen in het bloed om glutarylcarnitine aan te tonen. Ook kan de activiteit van het enzym glutaryl CoA worden bepaald in witte bloedcellen.

Vermoedelijk zijn er (oudere) patiënten met verlamingsverschijnselen en een mentale ontwikkelingsachterstand die worden veroorzaakt door glutaaracidurie type 1, waarbij de diagnose nooit gesteld is. Dit zijn patiënten geboren voor 2007 waarbij het

niet in de hielprik is onderzocht.

### *Prenatale diagnostiek*

Als er eerder in het gezin een kind is geboren met glutaaracidurie type 1, is het mogelijk om bij een volgende zwangerschap het ongebooren vruchtje te testen of het de ziekte ook heeft. Dat kan met een vruchtwaterpunctie of een vlokcentest.

### *Hielprik*

In 2007 is de screening van pasgeborenen (de 'hielprik') uitgebreid. Het bloed van de pasgeborenen wordt nu ook onderzocht op glutaaracidurie type 1. Dat kan betekenen dat de diagnose al kan worden gesteld voordat het patiëntje ziekteverschijnselen vertoont. Daarmee kan de behandeling zo snel mogelijk worden ingezet, zodat schade door ontregelingen wordt voorkomen.

### **Behandeling**

Glutaaracidurie type 1 is, net alle stofwisselingsziekten, niet te genezen. Wel is het mogelijk om met een behandeling de schade aan de hersenen zoveel mogelijk te voorkomen. Die behandeling bestaat uit een dieet, waarbij de hoeveelheid lysine in de voeding wordt beperkt. Dat betekent dat de patiënt eiwit-arm moet eten, in het bijzonder lysine-arme producten. Vaak wordt het dieet aangevuld met L-carnitine en soms riboflavine.

Bij acute crises krijgen patiënten een infuus met insuline en glucose en wordt ook carnitine intraveneus toegediend.

Het is belangrijk dat de behandeling vroeg wordt gestart. De behandeling kan verdere hersenschade voorkomen, maar hersenbeschadigingen die er al zijn, zijn onomkeerbaar. Van patiënten die zijn begonnen met de behandeling voordat zij symptomen van de ziekte hadden, blijft zo'n zeventig procent vrij van ziekteverschijnselen. Bij patiënten die wel klachten krijgen doen zich vooral onwillekeurige bewegingen voor, dystonie.

### **Erfelijkheid**