

44. D-2-Hydroxyglutaarzuur

Synoniemen:

D-2-Hydroxyglutaarzuur

D-2-Hydroxyglutaric aciduria type I en type II

D-2-Hydroxyglutarate dehydrogenase deficiency / deficiëntie

Isocitrate dehydrogenase 2

Meest gebruikte naam:

D-2-Hydroxyglutaaracidurie

Inleiding

D-2-Hydroxyglutaaracidurie type I en type II (D-2-HGA-I en D-2-HGA-II) zijn een zeldzame, aangeboren stofwisselingsziekten. 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. In het geval van D-2-HGA type I is er sprake van een verandering van functie van een enzym, waardoor er veel te veel D-2-HG wordt gevormd. Het lichaam kan deze overproductie niet aan en als gevolg hiervan stapelt D-2-HG.

Achtergrond

Rechts- en linksdraaiend 2-hydroxyglutaarzuur.

De stof 2-hydroxyglutaarzuur (2-HG) is een bijzondere stof. Er zijn twee varianten van, die elkaars spiegelbeeld zijn. De varianten worden D-2-hydroxyglutaarzuur (D-2-HG) en L-2-hydroxyglutaarzuur (L-2-HG) genoemd. De D en de L verwijzen naar een rechtse en linkse oriëntatie van de stof.

Al in de jaren '70 van de vorige eeuw was bekend dat 2-HG een normaal bestanddeel is van menselijke urine, maar in 1980 werden twee patiënten beschreven die abnormaal veel 2-HG in hun urine hadden. Bij nader onderzoek bleek dat ze niet dezelfde soort 2-HG uitscheidde. Dit leidde tot de definitie van twee verschillende stofwisselingsziekten: D-2-hydroxyglutaaracidurie (D-2-HGA) en L-2-hydroxyglutaaracidurie (L-2-HGA). Recent is gebleken dat de stapeling van D-2-HG kan worden veroorzaakt door twee genetisch verschillende oorzaken.

In dit document wordt alleen D-2-HGA type I en type II beschreven. Van L-2-HGA is een aparte ziektebeschrijving beschikbaar.

Het defecte of ontbrekende enzym

D-2-HGA type I wordt veroorzaakt door een defect in het enzym D-2-HG dehydrogenase.

D-2-HGA type II wordt veroorzaakt door een bijzondere verandering van het enzym

isocitraat dehydrogenase 2 (IDH2). Hierdoor krijgt het enzym IDH2 een nieuwe functie: het produceren van zeer veel D-2-HG.

Zeldzaamheid

D-2-HGA type I en type II zijn zeer zeldzame stofwisselingsziektes, waarvan slechts enkele tientallen patiënten op de wereld bekend zijn.

Symptomen

De ziekteverschijnselen bij kinderen met D-2-HGA type I en type II kunnen zeer uiteenlopend zijn qua ernst. Ondanks dat het aantal bekende patiënten vrij laag is, zien artsen een duidelijke tweedeling in een ernstig en een milder type van de ziekte. Het is overigens niet zo dat de hoeveelheden D-2-HG in de urine van patiënten verband houdt met de ernst van de symptomen. Daarom is het erg moeilijk om bij de diagnose een voorspelling te geven over het verloop van de ziekte.

Ernstige neonatale variant

Kinderen met deze variant van D-2-HGA krijgen de eerste symptomen van hersenziekte in de eerste weken of maanden van hun leven. Ze hebben veel epileptische aanvallen en zijn erg slap. Vaak zien deze kinderen slecht en hebben ze een ernstige ontwikkelingsachterstand.

De kinderen hebben vaak een afwijkend gevormd gezicht met een plat voorhoofd, een brede neusbrug en vreemd gevormde oren. Ook hartafwijkingen komen bij deze kinderen regelmatig voor. Het is erg moeilijk om een indicatie te geven van de levensverwachting van deze patiënten.

Milde variant

Patiënten met de milde variant van D-2-HGA hebben voornamelijk last van spierslape. Ook hebben zij vaak een geestelijke ontwikkelingsachterstand. Er zijn grote verschillen in de ernst van deze symptomen. Sommige 'patiënten' hebben zelfs helemaal geen symptomen. Mede hierdoor is het erg lastig om een prognose te geven voor het verloop van de ziekte bij deze mildere patiënten.

Combinatie D-2-HGA en L-2-HGA

In een enkel geval hebben patiëntjes niet alleen verhoogde hoeveelheden D-2-HG in hun urine, maar ook L-2-HG. Deze patiënten hebben een nog ernstigere variant van de ziekte. De meeste van hen overlijden voor – of op de peuterleeftijd. Recent is gebleken dat deze aandoening wordt veroorzaakt door een defect in de mitochondriële citroenzuur transporter.

Diagnose

Op grond van de symptomen, kan een (metabool) kinderarts een screenend onderzoek van de urine aanvragen. Daarbij onderzoekt een laboratorium de urine onder andere op organische zuren. Als daaruit blijkt dat de patiënt grote hoeveelheden van de stof 2-hydroxyglutaarzuur (2-HG) in de urine heeft, is verder onderzoek noodzakelijk. Er zijn immers twee varianten van 2-HG, die elk horen bij een andere stofwisselingsziekte. Met een speciale scheidingsmethode kan het laboratorium onderscheid maken tussen de twee varianten. Zo wordt duidelijk of de patiënt D-2-HGA heeft, of L-2-HGA.

Vervolgens is door middel van DNA-onderzoek de precieze genetische oorzaak van de ziekte D-2-HGA te vinden: D-2-HGA type I of D-2-HGA type II.

Prenatale diagnose

Als er eerder in een gezin een kindje is geboren met D-2-HGA, is het mogelijk om bij een volgende zwangerschap te testen of het ongebooren kindje ook ziek is. Wanneer bekend is welke DNA-mutatie de ziekte bij het betreffende gezin veroorzaakt, dan kan de mogelijkheid van DNA-onderzoek worden onderzocht.

Behandeling

D-2-HGA is, net als alle stofwisselingsziekten, niet te genezen. Helaas is er vooralsnog ook geen effectieve behandeling voor deze ziekte gevonden.

De enige mogelijke vormen van behandeling zijn erop gericht om de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te verlichten, bijvoorbeeld door epileptische aanvallen zoveel mogelijk onder controle te houden. Zo wordt al het mogelijke gedaan om de patiënt een zo aangenaam mogelijk leven te bieden.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).