

## **64. GSD-3 (debranching enzym)**

### **Synoniemen:**

Glycogen Storage Disease type 3  
Glycogenose type 3  
Debranching enzym deficiëntie / deficiency  
Ziekte van Cori  
Ziekte van Forbes  
Glycogeenstapelingsziekte type 3

Meest gebruikte naam:  
GSD-3

### **Inleiding**

Debranching enzym deficiëntie (GSD-3) 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**

Debranching enzym deficiëntie 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. Debranching enzym deficiëntie is type 3 en wordt dus meestal aangeduid met GSD-3.

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 beschreef hij een tweede patiënt met dezelfde symptomen.

In 1964 kon van Creveld bij deze patiënten het enzymdefect aantonen dat hun ziekte veroorzaakte: het debranching enzym was niet actief. Hiermee bleek meteen dat de overlevingskans van de ziekte vrij goed was, want de patiënten waren ten tijde van die ontdekking nog beiden in leven.

GSD-3 wordt ook wel de ziekte van Cori of de ziekte van Forbes genoemd, omdat deze twee artsen in de jaren '50 van de vorige eeuw de onderliggende mechanismen van de ziekte ontdekten.

### **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 suikergehalte 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' (betekent letterlijk "glucose-nieuw-vorming").

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 moeten eerst 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: bijvoorbeeld de hersenen en de spieren. Fructose, is een iets anders gevormde monosaccharide, dat voorkomt in fruit (vruchtensuiker). Galactose is een monosaccharide, dat gebonden aan glucose, wordt aangetroffen in melk als lactose (melksuiker). Lactose noemt men vanwege de koppeling aan glucose 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 ("poly" 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.

#### *Het defecte enzym bij GSD-3*

GSD-3 wordt veroorzaakt door een gebrek aan het enzym amylo-1,6-glucosidase. Het lichaam heeft dat enzym nodig om glycogeen om te kunnen zetten in glucose als de hoeveelheid suiker in het bloed daalt. Het enzym heeft als functie dat het de

vertakkingen van het glycogeenmolecuul 'afknipt'. Daarom heet het ook wel debranching enzym ('branch' = tak).

#### *Zeldzaamheid*

GSD-3 is een zeldzame ziekte, die naar schatting voorkomt bij 1-2/1.000.000 nieuwgeboren kinderen.

#### *Andere glycogeenstapelingsziekten*

Naast GSD-3 zijn er nog tien andere glycogeenstapelingsziekten. Net als bij GSD-3 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 de lever en in een aantal ziekten ook de spieren kunnen 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**

De meeste patiënten komen bij de dokter als ze tussen de zes maanden en anderhalf jaar zijn, met een dikke buik, door een sterk vergrote lever. Soms kan de dikke buik al direct na de geboorte opvallen.

Onbehandeld hebben patiënten in veel opzichten dezelfde afwijkingen als onbehandelde patiënten met GSD-1, maar in het algemeen minder ernstig. Een duidelijk verschil tussen de twee ziekten is dat de nieren bij GSD-3 niet vergroot zijn. De lever wordt tussen het achtste en twaalfde jaar geleidelijk kleiner. Tijdens of na de pubertijd verdwijnt de vergrote lever bij de meeste patiënten. De groei verloopt meestal normaal of licht vertraagd.

Patiënten hebben minder vaak dan bij GSD-1 last van lage bloedsuikers (hypoglycemie), maar bij jonge kinderen kan het wel voorkomen. Bij onbehandelde patiënten leidde dat tot hersenbeschadiging en een achterstand in de verstandelijke ontwikkeling. Na een korte voedselpauze kan het bloed van GSD-3 patiënten licht verzuren. Ook kunnen ze een verhoogd cholesterol gehalte hebben. Dit is meestal niet ernstig en dit vetgehalte in het bloed, wordt lager als de patiënten ouder worden.

De stapeling van glycogeen vindt bij GSD-3a en GSD-3b plaats in zowel de lever als de spieren. Deze patiënten kunnen daarom last krijgen van spierklachten, zoals

spierzwakte en symptomen van spierafbraak. Ook zenuwcellen en de hartspier kunnen bij dit type GSD-3 e aangedaan zijn.

GSD-3 komt dus voor in een tweetal varianten;

- GSD-3a: het meest voorkomende type. Hierbij is het enzym in twee functies gestoord (transferase en glucosidase) in de lever, de skeletspieren, de hartspier en soms zenuwweefsel . Dit heeft het gevolg dat zowel in de lever als in de spieren afwijkingen worden gevonden. Dit is bij de meerderheid van de patiënten het geval, de problemen in de hartspier en de zenuwbanen worden niet bij alle GSD-3a patiënten gezien.
- GSD-3b: Dit is een variant waarbij alleen de lever is aangedaan en geen andere afwijkingen gevonden worden.

De variant GSD-3a waarbij ook de spieren zijn aangedaan blijkt het vaakst voor te komen, bij ca. 85% van de GSD-3 patiënten.. De spierfunctie verschilt per patiënt; bij sommige patiënten verbeteren de spierkracht en de spierspanning met het toenemen van de leeftijd.

### **Diagnose**

Bij jonge patiëntjes is er veel overeenkomst tussen GSD-1 en GSD-3. Zo is er door de vergrote lever al gauw een vermoeden dat het om één van deze twee glycogeenstapelingsziekten gaat. Met een belastingstest met specifieke suikers kan er onderscheid worden gemaakt tussen GSD-1 en GSD-3. De patiënt krijgt dan suiker te eten, waarna het bloed op een aantal stoffen wordt onderzocht.

Om de diagnose te kunnen stellen kan in het laboratorium getest worden of het debranching enzym activiteit vertoont in huidcellen of witte bloedcellen. Met DNA onderzoek wordt de diagnose definitief gesteld. Tegenwoordig wordt heel vaak de voorkeur gegeven aan het verrichten van DNA onderzoek.

### **Behandeling**

GSD-3 is niet te genezen. Wel is het mogelijk de symptomen van de ziekte te behandelen met een dieet. Hiermee wordt de bloedsuikerconcentratie gedurende de 24 uren van de dag binnen normale grenzen gehouden. Het dieet bestaat uit koolhydraatrijke maaltijden, die verspreid over de dag worden gegeven . Melkproducten en fruit kunnen in normale hoeveelheden worden gegeten, omdat fructose en galactose normaal kunnen worden omgezet in glucose. Bij jonge kinderen is het vanwege de dan optredende lage bloedsuikerneiging soms noodzakelijk en maagsonde met druppelvoeding 's nachts voor te schrijven. Het toevoegen van extra eiwit aan de voeding bij de GSD-3a patiënten is nodig voor verbetering van de spierfunctie. Vet kan men het beste in meervoudig onverzadigde vorm geven. Linolzuurrijke voeding doet het cholesterolgehalte dalen (linolzuur zit b.v. in maïsolie en zonnebloemolie).

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).