

65. GSD-4 (branching enzym)

Synoniemen:

Glycogen Storage Disease type 4
Glycogenose type 4
Branching enzym deficiëntie / deficiency
Ziekte van Andersen
Amylopectinosis
Glycogeenstapelingsziekte type 4

Meest gebruikte naam:
GSD-4

Inleiding

Branching enzym deficiëntie (GSD-4) is een uiterst 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. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Glycogeenstapelingsziekten

Branching 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 een tiental types zijn. Branching enzym deficiëntie is type 4 en wordt dus meestal aangeduid met GSD-4.

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.

GSD-4 werd pas drie decennia later voor het eerst beschreven, door de arts Andersen. Zij had in 1956 een patiënt met een abnormaal vergrote lever en milt waarin zij een vreemd soort glycogeen vond. Door deze eerste beschrijving heeft de ziekte haar naam gekregen. Tien jaar later, in 1966, werd ontdekt dat de ziekte wordt veroorzaakt door een defect in een 'branching' enzym, een enzym dat zorgt voor de vertakkingen in normaal glycogeen.

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'. (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-4

GSD-4 wordt veroorzaakt door een gebrek aan het branching enzym. Het lichaam heeft dat enzym nodig om glucose om te zetten in glycogeen op te kunnen slaan in de lever en de spieren. Het branching enzym zorgt dat het glycogeen geen lange sliert wordt, maar meerdere vertakkingen krijgt ('branch' = tak).

Zeldzaamheid

GSD-4 is een zeer zeldzame ziekte. Het is niet precies bekend hoe vaak de ziekte voorkomt, maar in België zijn waarschijnlijk slechts enkele patiënten bekend.

Andere glycogeenstapelingsziekten

Naast GSD-4 zijn er nog tien andere glycogeenstapelingsziekten. Net als bij GSD-4 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-4 uit zich meestal al in de eerste maanden van het leven van een patiënt. De kinderen hebben een sterk vergrootte lever en milt en groeien slecht. Alhoewel lage bloedsuikerneiging niet op de voorgrond staat kan dit wel bij de jonge patiënten worden gezien.

De stapeling van abnormaal glycogeen in hun lever veroorzaakt al vroeg levercirrose. Dit betekent dat de levercellen van deze patiëntjes worden afgebroken en worden vervangen door bindweefselcellen.. De vorm waarbij ook afwijkingen in spieren en zenuwcellen kunnen optreden wordt in België niet gezien.

De enige mogelijke behandeling van GSD-4 is een levertransplantatie uit te voeren al op jonge leeftijd, meestal al voor het vierde levensjaar. In ons land zijn inmiddels een aantal GSD-4 patiëntjes succesvol getransplanteerd. De oudste patiënt is nu 25 jaar, heeft geen complicaties ontwikkeld en is klachtenvrij.

Diagnose

Om de diagnose GSD-4 te kunnen stellen moet bloed worden afgenomen. Dat wordt in het laboratorium onderzocht op DNA en in witte bloedcellen (of gekweekte huidcellen) de enzymactiviteit van het branching enzym. Als er geen enzymactiviteit is, heeft de patiënt GSD-4. Als de ziekte voorkomt in het gezin, kan bij een volgend kind al tijdens de zwangerschap de diagnose worden gesteld met behulp van een vruchtwaterpunctie.

Behandeling

Intensieve dieetbehandeling met nachtelijke voeding en complexe koolhydraten kan tijdelijk de conditie iets verbeteren, maar tot dusver is levertransplantatie voor de leeftijd van vier jaar de enige succesvolle behandeling. De lange-termijn verwachtingen voor patiënten die getransplanteerd zijn, is echter nog onbekend.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).