

67. GSD-6 (Fosforylase-lever)

Synoniemen:

Glycogen Storage Disease type 6
Glycogenose type 6
Ziekte van Hers
Liver Phosphorylase deficiency
Lever fosforylase deficiëntie
Glycogeenstapelingsziekte type 6

Varianten:

Lever fosforylase deficiëntie
Fosforylase kinase deficiëntie

Meest gebruikte naam:

GSD-6

Inleiding

Deze ziektebeschrijving gaat over GSD-6 en GSD-9, waarbij een defect bestaat in het levergebonden fosforylase (GSD-6) of het fosforylase-b-kinase enzymstelsel. GSD-6 en GSD-9 zijn zeldzame, erfelijke 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 en transporters hun werk doen. Als er iets mis is met de functie van een enzym of transporter, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet of verplaatst en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer beschikbaar is. Op het niveau van de cel treedt er dan een situatie op van energiegebrek, intoxicatie, stapeling, of een combinatie ervan. Hierdoor kan de functie van één of meerdere orgaansystemen verstoord raken. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten en symptomen leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Glycogeenstapelingsziekten

Levergebonden fosforylase deficiëntie (GSD-6) en fosforylase-b-kinase deficiëntie zijn zogenoemde glycogeenstapelingsziekten. Dit is een groep van stofwisselingsziekten waarbij de afbraak of aanmaak van glycogeen verstoord is. De Engelse naam van glycogeenstapelingsziekten is 'Glycogen Storage Diseases', afgekort GSD, waarvan meerdere types en subtypes bestaan.

De GSD (sub)typen (zie tabel) kunnen op verschillende manieren worden geclassificeerd en manieren van classificatie zijn veranderd in de loop der jaren:

- Een aanduiding met Romeinse cijfers (bijvoorbeeld type I, II, III, ed.), dit is een historische classificatie, voornamelijk gebaseerd op de volgorde waarin de typen beschreven zijn.
- Een aanduiding met de achternaam van de arts die het ziektebeeld voor het eerst beschreven heeft (bijvoorbeeld von Gierke, Pompe, Cori, ed).
- Een aanduiding met het eiwit (enzym of transporter) dat deficiënt is (in dit voorbeeld de enzymen fosforylase en fosforylase-b-kinase, die zich in meerdere

weefsels en celtypen kunnen bevinden, zoals de lever, spieren, hart, maar bijvoorbeeld ook witte bloedcellen.

- Een aanduiding met het gen, waar de genetische variatie (mutatie) zich in bevindt (in deze ziektebeschrijving bijvoorbeeld is zijn er vijf mogelijkheden: PYGL, PHKA1, PHKA2, PHKB or PHKG2).
- Een classificatie met een code in een (online) database, zoals ICD-10, IEMbase, OMIM en Orphanet.

De eerste arts die een GSD-patiënt presenteerde, was de Nederlandse kinderarts van Creveld. In 1928 gaf hij een lezing 'Over een bijzondere stoornis in de koolhydraatstofwisseling in den kinderleeftijd'. Hierop volgden klinisch-pathologische observaties van von Gierke (1929, 'Hepato-Hephromegalia glykogenica, Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren) en Pompe (1932, 'Over idiopathische hypertrophie van het Hart'), pathologen uit respectievelijk Duitsland en Nederland. Decennialang, tot in de jaren '50 en '60 van de vorige eeuw, bleek dat een groot aantal patiënten met een glycogeenstapelingsziekte niet kon worden ingedeeld bij één van de ziekten die tot dan toe beschreven waren. Hier werd onder andere verandering in gebracht dankzij de ontdekkingen van het echtpaar Gerty en Carl Ferdinand Cori en de Belgische fysioloog en biochemicus Hers. Zo kon decennia later pas worden vastgesteld, dat het bij de oorspronkelijke patiënt van van Crefeld om GSD-3 ging. De eerste uitgebreide genetische studie kwam van de hand van Huijing en Fernandes en ging over de X-gebonden overerving van GSD-9. Later bleek na verdere genetische studies dat er meerdere subtypen GSD-9 bestaan.

Op basis van de klachten en symptomen kunnen GSD typen worden onderverdeeld in ziekten waarbij voornamelijk de spieren zijn aangedaan, ziekten waarbij voornamelijk de lever is aangedaan en ziekten waarbij zowel de lever als de spieren zijn aangedaan.

Glycogeenstapelingsziekten waarbij voornamelijk de spieren zijn aangedaan zijn onder andere GSD-2 (Pompe), GSD-5 (McArdle) en GSD-7 (Tarui).

Bij andere glycogeenstapelingsziekten is voornamelijk de lever betrokken (GSD-0, GSD-1a (von Gierke), GSD-6 (Hers) of kunnen de lever samen met de spieren zijn aangedaan (GSD-3 (Cori-Forbes), GSD-9).

Er zijn binnen de groep van glycogeenstapelingsziekten nog enkele zéér zeldzame typen:

- Bij GSD-1b (von Gierke) zijn behalve de lever ook de witte bloedcellen en darmen aangedaan.
- Mutaties in het GBE1 gen veroorzaken GSD-4 (Andersen), een aandoening die uiteen kan lopen van een ernstige spierziekte die tijdens de zwangerschap kan leiden tot sterfte, een (al dan niet progressieve) leverziekte bij jonge kinderen, tot volwassen patiënten met 'polyglucosan body disease', waarbij de ziekte zich beperkt tot het zenuwstelsel.
- Bij patiënten met een stoornis van de glucose transporter 2 (Fanconi-Bickel syndroom, vroeger ook wel GSD-11 genoemd) worden klachten en symptomen veroorzaakt door een defect glucose transport eiwit in de lever, nieren en alvleesklier.

Deze ziektebeschrijving gaat dus over GSD-6 en GSD 9, waarbij een defect bestaat in het levergebonden fosforylase (GSD-6) of het fosforylase-b-kinase enzymstelsel. De symptomen en klachten en de behandeling van deze GSD typen lijken op elkaar.

In deze beschrijving wordt verder geen aandacht besteed aan het geïsoleerde, spiergebonden GSD-9 subtype.

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 (glucose concentratie) niet te laag wordt.

Het lichaam zorgt op een aantal manieren dat de glucose concentratie nauwkeurig op peil blijft, niet te laag (hypoglykemie) en niet te hoog (hyperglykemie, zoals bij patiënten met suikerziekte, diabetes mellitus). Koolhydraten worden via de darmen uit de voeding gehaald, als onderdeel van de vertering. 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 hieronder) die door het lichaam wordt gemaakt en vervolgens wordt opgeslagen. Glycogeen is een zeer efficiënt vertakt en verpakt complex van ketens van glucose (polymeer), waarbij de glucose-eenheden aan weerszijden aan elkaar zijn gekoppeld. De glycogeen aanmaak vindt plaats in enkele scheikundige reacties of stappen en wordt ook wel glycogeen synthese genoemd, of kortweg glycogenese. Glycogeen dient als opslag van energie in diverse celtypen van dieren en schimmels, vergelijkbaar met zetmeel in planten (zoals mais!). Glycogeen kan in de cel in meerdere opeenvolgende scheikundige reacties worden afgebroken (glycogenolyse).

De grootste opslag van glycogeen vindt plaats in de spieren en is vooral voor het eigen gebruik tijdens spieractiviteit. De glycogeenvoorraad kan door de lever worden benut als na een maaltijd de suikerspiegel in het bloed daalt, om na afbraak tot glucose via het bloed naar andere organen getransporteerd te worden. Als de glycogenolyse niet voldoende is, kan het lichaam "nieuwe" glucose maken uit niet-koolhydraten, zoals aminozuren, lactaat/melkzuur en glycerol. Dat proces heet 'gluconeogenese'. Bij de verschillende omzettingen van de koolhydraten gebruikt het lichaam een groot aantal enzymen. Bij het ontbreken van een bepaald enzym kunnen er klachten en symptomen 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. De eenvoudigste vorm (glucose) kan direct in het bloed worden opgenomen. Andere soorten koolhydraten moeten veelal eerst worden afgebroken of 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 ("polys" 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-6 en GSD-9

GSD-6 wordt veroorzaakt door een defect in het enzym fosforylase in de lever. GSD-9 wordt veroorzaakt door een defect in het enzym fosforylase b kinase in de lever.

Zeldzaamheid

GSD-6 en GSD-9 zijn zeldzaam. Gezamenlijk komen ze voor bij ongeveer 1 op de 100.000 nieuwgeboren kinderen, waarbij GSD-9 veel frequenter voorkomt, omdat het meest voorkomende subtype X-gebonden overerft (zie erfelijkheid).

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 symptomen van GSD-6 en GSD-9 zijn nagenoeg hetzelfde. Verreweg de meeste patiënten hebben een defect in het enzym fosforylase kinase. Zij komen vaak tussen hun eerste en vijfde levensjaar bij een kinderarts terecht met een uitgesproken dikke buik. Dat komt doordat hun lever door de stapeling van glycogeen sterk vergroot is. Ook hebben ze vaak een groeiachterstand en soms een lichte achterstand in hun motorische ontwikkeling. De patiënten gaan vaak later zitten, staan en lopen dan normale kinderen. Soms komen ouders bij de huisarts met deze klachten, maar soms ook zijn de verschijnselen zo mild dat ze pas worden ontdekt tijdens een routineonderzoek op het consultatiebureau.

Bij navraag vertonen deze jonge zuigelingen en kinderen vaak typische klachten die passen bij een vasten intolerantie gepaard met een laag bloedsuikergehalte en of verhoogde ketonen concentratie, als ze langere tijd niets eten. In het bloed worden afwijkende leverwaarden (de transaminasen ALAT en ASAT) en een verhoogd vetgehalte (voornamelijk cholesterol en triglyceriden) gevonden.

De leveromvang neemt geleidelijk af als het kind ouder wordt en de vergroting verdwijnt meestal rondom de pubertijd. Bij suboptimale behandeling groeien veel patiënten merkwaardigerwijs toch langer door tot na de pubertijd om zo toch een normale volwassen lengte te bereiken.

Diagnose

DNA-onderzoek heeft tegenwoordig de voorkeur ter bevestiging van de diagnose. Aanvullend kan onder andere de enzymactiviteit worden gemeten, bijvoorbeeld in de rode bloedcellen (erythrocyten) of witte bloedcellen (leukocyten). Tegenwoordig zijn belastende onderzoeken als een vastenproef of leverbiopt vrijwel altijd overbodig voor het stellen van de diagnose.

Behandeling

Sommige personen met GSD-6 of GSD-9 hebben mogelijk geen behandeling nodig, maar in het algemeen worden lage bloedsuikers voorkomen met een dieetbehandeling met frequente, kleine maaltijden, ongekookte maïszetmeel en extra eiwit. Tevens verbeteren de groei en het uithoudingsvermogen en verminderen klachten van vasten intolerantie (waaronder spierpijn) en de afwijkingen in het laboratoriumonderzoek. Om die reden wordt op de jonge leeftijd vaak een late avondvoeding voorgeschreven, bij sommige jonge kinderen krijgt continue nachtelijke sondevoeding de voorkeur. Inname van grote hoeveelheden eenvoudige suikers (sucrose, fructose en lactose) vergroten de opslag van glycogeen in de lever. Ondanks die behandeling behouden enkele jonge kinderen aanvankelijk een achterstand in lengtegroei. Anderzijds, ook bij patiënten zonder hypoglykemie verbetert een dieetbehandeling voor het slapengaan gericht op korter vasten het energieniveau ter voorkoming van het aanspreken van alternatieve brandstoffen (spierafbraak voor de gluconeogenese en vetafbraak dat leidt tot ketose).

Patiënten met GSD-6 en GSD-9 krijgen meestal een gepersonaliseerde noodbrief, om families en hulpverleners te ondersteunen in de acute behandeling ter voorkoming van ontregeling van de stofwisseling.

De prognose is over het algemeen gunstig en de meeste volwassen patiënten hebben geen intensieve behandeling meer nodig. De ontwikkeling van leveradenomenomen (goedaardige tumoren van de lever) wordt op dit moment als zeldzaam beschouwd, maar is gemeld in de literatuur.

Te vermijden omstandigheden en medicatie:

- Langdurig vasten, bijvoorbeeld tijdens een operatieve ingreep of ziekte. Voor een (geplande) operatieve ingreep dient een behandelplan opgesteld te worden.
- Oplettenheid is geboden met medicijnen die hypoglykemie of leverschade kunnen veroorzaken. Middelen die hypoglykemie kunnen veroorzaken, zijn onder andere insuline en sulfonylureumderivaten. B-blokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie

maskeren. Amoxicilline is een acceptabel antibioticum, maar van Augmentin wordt beweerd, dat het malabsorptie kan veroorzaken en dat de component geassocieerd is met een risico op idiopathische leverziekte. Verschillende hormonen dienen in principe niet voorgeschreven te worden. Glucagon is bij patiënten met GSD-6 en GSD-9 NIET geïndiceerd voor de acute behandeling van hypoglykemie.

Groeihormoontherapie is niet geïndiceerd als eerste behandeling voor de groeiachterstand bij GSD tenzij groeihormoondeficiëntie is bewezen en nadat voedingstherapie is geoptimaliseerd. Groeihormoon heeft als risico dat de koolhydraatstofwisseling negatief wordt beïnvloed. Dat geldt ook voor corticosteroiden, zoals prednison.

- Bij patiënten met spierbetrokkenheid is opletten geboden met medicijnen die het risico op spieraftbraak (rhabdomyolyse) of myopathie verhogen. Voorbeelden zijn lipidenverlagende middelen zoals simvastatine, of bijvoorbeeld succinylcholine, die rhabdomyolyse kunnen veroorzaken.

Erfelijkheid

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kan genezen. Het betekent meestal dat de ouders van tevoren niet hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. Bij X-gebonden recessieve overerving bevindt de afwijking zich op het X-chromosoom van de moeder. In de meeste gevallen heeft zij nergens last van. Zij is dan een "gezonde drager" van een afwijkend gen en ze heeft daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij haar voldoende aangemaakt wordt. Een kind (jongen) met de ziekte heeft het afwijkende gen op zijn X-chromosoom. Er is voor die ziekte geen gen op zijn Y-chromosoom dat compenseert. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt.

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 een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft. Het meest voorkomende GSD-9 subtype erft 'geslachtsgebonden (X-gebonden) recessief' over. Geslachtsgebonden betekent dat het afwijkende gen op een geslachtschromosoom ligt, vrijwel altijd op het X-chromosoom. Deze ziekten komen vrijwel alleen bij jongens en mannen voor, 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. Echter, sommige vrouwelijke draagsters (moeders en zusjes van mannelijke patiënten) geven aan ook -veelal mildere- klachten te hebben. 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 alle draagster zullen zijn. 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.

Over het algemeen worden patiënten met GSD-9 normaal volwassen en kunnen ze zelf kinderen krijgen. Wanneer een man met GSD-9 kinderen krijgt, hangt het van zijn vrouw af of de kinderen ook ziek zullen zijn. Wanneer de vrouw geen draagster is, zullen alle kinderen gezond zijn. Wel zijn alle dochters draagster van het afwijkende gen.

Als de vrouw wel draagster is, is er voor alle kinderen een kans van 50% om de ziekte te krijgen. Wanneer de echtgenoot geen familie is, is de kans dat zij dezelfde genafwijking heeft, echter zeer klein.