

## Glycogeen stapelingsziekten (GSD)

### **Korte beschrijving**

'Glycogeen stapelingsziekten' is een verzamelnaam voor een aantal aangeboren stofwisselingsziekten. De klachten ontstaan door het ontbreken van een bepaald enzym dat nodig is voor de glycogeenafbraak, of het niet functioneren van dat enzym.

Als het aanbod van suikers (koolhydraten) groter is dan de behoefte, wordt uit deze suikers glycogeen gemaakt. Het glycogeen wordt voor een groot deel opgeslagen in de lever en voor een klein deel in de spieren. Als een tekort aan suiker dreigt kan het lichaam onder meer gebruik maken van deze voorraad suikers. Wanneer het opgeslagen glycogeen door het ontbreken van een enzym niet of zeer onvoldoende omgezet kan worden, ontstaat ophoping (stapeling) van glycogeen in bepaalde organen, zoals onder andere de lever, de milt, het hart, de spieren.

De klachten ontstaan kort na de geboorte of in de eerste levensjaren. Afhankelijk van het type enzym dat ontbreekt wisselen de verschijnselen sterk: van een vergrote lever, spierkrampen na hevige inspanning, verlaagde spierverspanning en hartproblemen tot overlijden op jonge leeftijd.

### **Diagnose**

De diagnose kan worden gesteld op grond van de verschijnselen of onderzoek van bloed, urine of een stukje weefsel, bijvoorbeeld uit de lever.

Leverglycogenosen: complicaties en labo-afwijkingen:

afwijkingen	Glycogenose type 1	Debranching enzym	Fosforylase-systeem
hypoglycemie	++	+	+/-
melkzuuracidemie	++	-	-
ketoacidose	-	+	+/-
hyperlipidemie	++	+	+/-
hyperuricemie	+	+/-	-
bloedingsneiging	+	-	-

### **Behandeling**

Een aangeboren aandoening is niet te genezen. Bepaalde typen kunnen behandeld worden door middel van een dieet, met name gericht op een goede verdeling over de dag van de juiste koolhydraten. 's Nachts kan voeding door middel van een sonde worden gegeven. Ziekten waarbij het glycogeen zich voornamelijk in de spieren ophoopt zijn niet goed te behandelen met een dieet.

## **Overerving**

De overerving is meestal autosomaal recessief, soms X gebonden recessief.

## Glycogeenstapelingsziekte O

### **Synoniemen**

Lever Glycogeensynthetase Deficiëntie

Hypoglycemie met Deficiëntie van Glycogeen Synthetase in de Lever

### **Korte beschrijving**

Glycogeenstapelingsziekte O ontstaat door een gebrek aan activiteit van het enzym glycogeen synthase. De symptomen van deze aandoening komen meestal tot uiting in de eerste levensjaren, en zijn vrij mild. Kenmerken zijn een verlaagde bloedsuikerspiegel (hypoglycemie) wanneer er niet gegeten wordt, en een verhoogde bloedsuikerspiegel (hyperglycemie) na de maaltijd. Kinderen met glycogeenstapelingsziekte O zijn voor de eerste maaltijd van de dag vaak suf, bleek en vertonen ongecontroleerde bewegingen van ogen en spieren. Deze symptomen verdwijnen snel na het eten. Soms zijn de symptomen van glycogeenstapelingsziekte zo licht, dat de aandoening niet ontdekt wordt.

### **Diagnose**

De diagnose wordt vermoed op grond van bovenstaande kenmerken. Met behulp van bloed- of urinetest kan de diagnose worden bevestigd. Bij de bloedtest wordt gekeken of het melkzuurgehalte van het bloed stijgt na toediening van een suiker (glucose of galactose). Indien het melkzuurgehalte stijgt, is er sprake van glycogeenstapelingsziekte O.

### **Behandeling**

Glycogeenstapelingsziekte O is niet te genezen, maar is, voor zover nodig, goed te behandelen. De behandeling bestaat uit een dieet van regelmatige eiwitrijke maaltijden, gecombineerd met koolhydraatrijke (sondev)oeding in de nacht.

### **Voorkomen (frequentie)**

Glycogeenstapelingsziekte is een zeer zeldzame aandoening. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend.

## **Overerving**

De overerving verloopt autosomaal recessief.

## Glycogeenstapelingsziekte Ia

## **Synoniemen**

Ziekte van Von Gierke

Hepatorenale glycogenose

Glucose-6-fosfatase Deficiëntie

## **Korte beschrijving**

Bij de glycogeenstapelingsziekte Ia wordt stapeling van glycogeen in de lever veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym glucose-6-fosfatase. De symptomen van deze aandoening komen het eerst tot uiting in het eerste levensjaar: er is sprake van aanhoudende honger, vermoeidheid en geïrriteerdheid. Andere kenmerken zijn sterke vergroting van de lever, afwezigheid van vergrote milt, vergrote nieren, gewichtsverlies en een vertraagde groei. Het kind heeft een bol, bleek gezicht, vetzucht op de romp, weinig ontwikkelde spieren en een opgezette buik als gevolg van een vergrote lever. Er is een frequente, diepe ademhaling, die toeneemt tijdens vasten en infecties, als gevolg van melkzuurstijging in het bloed. Wanneer de toevoer en opname van voedingsstoffen onvoldoende is kunnen verschijnselen van een te lage bloedsuikerspiegel ontstaan, geassocieerd aan verhoogd melkzuur.

Kinderen met de ziekte van Von Gierke kunnen snel blauwe plekken oplopen en veelvuldig last hebben van neusbloedingen (thrombocytopenie). Doordat de cholesterol- en vetzuurgehaltes van het bloed verhoogd zijn (lipidemie), kunnen gele-oranje vetophopingen onder de huid (xanthomen), ontstaan rond de gewrichten in armen en benen; de huid ziet er dan geel uit. Soms is er sprake van een teveel aan urinezuur in het bloed (hyperuricemie), wat in enkele gevallen leidt tot jicht. Vaak worden goedaardige tumoren (adenomen) gevonden in de lever.

Hoewel het verloop van de ziekte van Von Gierke soms zeer zwaar kan zijn, verbeteren symptomen doorgaans langzaam met de jaren.

## **Diagnose**

De diagnose wordt vermoed op grond van bovenstaande kenmerken. De diagnose wordt bevestigd door middel van een glucose test waarbij suiker in de bloedbaan wordt gebracht of met de glucagon tolerantie test, die de reactie van het lichaam meet op glucagon: melkzuurgehalte zal dalen. Het enzym glucose-6-fosfatase wordt gemeten in een leverbiopt (UCL). Partiële defecten zijn mogelijk. Mutaties kunnen opgespoord worden in DNA (Groningen).

## **Behandeling**

Voor glycogeenstapelingsziekte Ia is geen genezing mogelijk. Echter, de aandoening kan goed behandeld worden met goede medische zorg, medicijnen en een dieet. Een veelgebruikt medicijn bij

de behandeling van glycopeenstapelingsziekte Ia is het middel Allopurinol. Dit geneesmiddel helpt de symptomen van jicht te verminderen door het urinezuur gehalte in het bloed te verlagen.

Een ander deel van de behandeling vormt het volgen van een dieet dat bestaat uit een aantal kleine porties koolhydraten en daarnaast het eten van eiwitrijk voedsel. Om een normale groei te stimuleren tijdens de kinderjaren kan 's nachts sondevoeding gegeven worden. Na 18 maanden kan maizena (trage koolhydraten) aan de avondvoeding toegevoegd worden om zo een stabiele bloedsuiker tijdens de nacht te garanderen.

### **Voorkomen (frequentie)**

Glycopeenstapelingsziekte Ia is een zeer zeldzame aandoening. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend doch wordt geschat op 1:70.000.

### **Overerving**

De overerving van glycopeenstapelingsziekte Ia verloopt autosomaal recessief.

## Glycopeenstapelingsziekte non-Ia (Ib, Ic en Id)

### **Synoniemen**

Glucose-6-fosfaat transport defect

### **Korte beschrijving**

Bij de glycopeenstapelingsziekten Ib, Ic en Id is er sprake van een vergelijkbaar probleem als bij glycopeenstapelingsziekte Ia, maar ligt de oorzaak net iets anders. Daarom worden deze drie typen van de aandoening ook wel glycopeenstapelingsziekte non-Ia genoemd. Hierbij wordt stapeling van glycopeen in de lever niet veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym glucose-6-fosfatase, maar doordat het enzym niet in contact kan komen met de stof die het af moet breken (glucose-6-fosfaat) door een transportdefect in de cel.

De symptomen van glycopeenstapelingsziekte non-Ia zijn nagenoeg hetzelfde als die van type Ia: er is sprake van aanhoudende honger, vermoeidheid en geïrriteerdheid. Andere kenmerken zijn vergroting van de lever, gewichtsverlies en een vertraagde groei. Wanneer de toevoer en opname van voedingsstoffen onvoldoende is kunnen verschijnselen van een te lage bloedsuikerspiegel ontstaan.

Kinderen met glycopeenstapelingsziekte non-Ia kunnen snel blauwe plekken oplopen en veelvuldig last hebben van neusbloedingen. Doordat de cholesterol- en vetzuurgehalten van het bloed verhoogd

zijn (lipidemie), kunnen gele vetophopingen onder de huid (xanthomen) ontstaan rond de gewrichten in armen en benen; de huid ziet er dan geel uit. Soms is er sprake van een teveel aan urinezuur in het bloed (hyperuricemie), wat in enkele gevallen leidt tot jicht. Vaak worden goedaardige tumoren gevonden in de lever.

Een kenmerk van glycogeenstapelingsziekte non-Ia dat niet gevonden wordt bij type Ia is het ontbreken of slecht functioneren van (een deel van) de witte bloedcellen, waardoor een grote vatbaarheid voor infecties ontstaat. Hierdoor treden allerlei infecties op, zoals in de mond en bij de anus. Ook de ziekte van Crohn komt veel voor onder mensen met deze aandoening.

### **Diagnose**

De diagnose van glycogeenstapelingsziekte non-Ia wordt gesteld op grond van bovenstaande kenmerken. Om onderscheid te maken tussen de typen Ib, Ic en Id is genetisch onderzoek nodig. [link naar erfelijkheidsadviesing!]

### **Behandeling**

Voor glycogeenstapelingsziekte non-Ia is geen genezing mogelijk. Echter, de aandoening kan goed behandeld worden met goede medische zorg, medicijnen en een dieet. Een veelgebruikt medicijn bij de behandeling van glycogeenstapelingsziekte Ia is het middel Allopurinol. Dit geneesmiddel helpt de symptomen van jicht te verminderen door het urinezuur gehalte in het bloed te verlagen.. Een ander deel van de behandeling vormt het volgen van een dieet dat bestaat uit een aantal kleine porties koolhydraten en daarnaast het eten van eiwitrijk voedsel. Om een normale groei te stimuleren tijdens de kinderjaren kan 's nachts sondevoeding gegeven worden.

**DEZE PATIENTEN MOGEN NOOIT EEN GASTROSTOMIE KRIJGEN!**

### **Voorkomen (frequentie)**

Glycogeenstapelingsziekte non-Ia is een zeer zeldzame aandoening. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend.

### **Overerving**

De overerving van glycogeenstapelingsziekte non-Ia verloopt autosomaal recessief

### [Glycogeenstapelingsziekte III](#)

### **Synoniemen**

Ziekte van Cori

Ziekte van Forbes

Amylo-1,6-Glucosidase deficiëntie

Glycogen debrancher deficiency

Glycogen debranching deficiency

### **Korte beschrijving**

Glycogeenstapelingsziekte III wordt veroorzaakt door een gebrek aan het enzym amylo-1,6-glucosidase. Hierdoor ontstaat zowel een stapeling van glycogeen in spieren en lever als in het hart. Doordat er een slechte afbraak van glycogeen is, ontstaat een gebrek aan glucose, een van de afbraakproducten van glycogeen. In het eerste levensjaar zijn de gevolgen van dit glucosegebrek al merkbaar: er is sprake van voortdurende honger, moeheid en geïrriteerdheid. Andere symptomen zijn vergroting van de lever en een opgezette buik. Kinderen met glycogeenstapelingsziekte III kunnen vatbaarder zijn voor infecties en hebben veel last van neusbloedingen. Een enkele keer kunnen hartproblemen optreden. Sommige kinderen hebben last van episodes van icterus (jeuk). De levertransaminasen kunnen verhoogd zijn. Snel ontwikkelen van ketoacidose bij infecties. Er is een hypercholesterolemie aanwezig. Vaak verloopt de groei vertraagd en begint de puberteit wat later dan gemiddeld; toch is de lichaamslengte op volwassen leeftijd meestal normaal. De leververgroting verdwijnt rond de puberteit. Leverfibrose en adenomen komen voor (limit dextrin toxiciteit). Ook de levensverwachting is normaal.

Er bestaat ook een milde vorm van glycogeenstapelingsziekte III, waarbij alleen sprake is van een vergrote lever en een opgezette buik. Deze verdwijnen (bijna) volledig tijdens de puberteit, waarna de symptomen van de aandoening niet meer terugkeren.

### **Diagnose**

De diagnose van glycogeenstapelingsziekte III wordt vermoed op grond van bovenstaande kenmerken. Na vasten is er geen oploop van de glycemie na toediening van glucagon. Toedienen van galactose geeft aanleiding tot een stijging van het melkzuurgehalte = pathologische galactose test.

De diagnose wordt bevestigd door middel van tests op de aanwezigheid van glycogeen en het enzym amylo-1,6-glucosidase. Deze tests kunnen gedaan worden op stukjes afgenomen weefsel (biopten) uit de lever, fibroblasten of witte bloedcellen.

### **Behandeling**

Deze aandoening is niet te genezen, maar wel goed te behandelen. De behandeling van glycogeenstapelingsziekte III bestaat uit het voorkomen van een te lage bloedsuikerspiegel

(hypoglycemie) door het volgen van een eiwitrijk dieet in combinatie met frequente kleine porties koolhydraten. 's Nachts kan sondevoeding worden toegediend om normale groei te stimuleren.

### **Voorkomen (frequentie)**

Glycogeenstapelingsziekte III is een zeer zeldzame aandoening. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend. Het zijn overwegend meisjes die met deze ziekte worden gediagnosticeerd. In Israël is deze ziekte vaak voorkomend.

### **Overerving**

De overerving van glycogeenstapelingsziekte III verloopt autosomaal recessief.

## Glycogeenstapelingsziekte V

### **Synoniemen**

Ziekte van McArdle

Myofosforylase deficiëntie

Spierglycogeen fosforylase deficiëntie

### **Korte beschrijving**

Bij de glycogeenstapelingsziekte V wordt stapeling van glycogeen veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym myofosforylase. De gevolgen van de stapeling komen vooral tot uiting in de spieren; in rust of bij gemiddelde inspanning is sprake van een normale spierfunctie, maar bij grote inspanning kunnen hevige spierkrampen ontstaan. Deze krampen treden meestal voor het eerst op in de kinderleeftijd of tijdens de adolescentie. In ernstige gevallen kunnen nierproblemen ontstaan wanneer de aandoening niet tijdig behandeld wordt.

### **Diagnose**

De diagnose wordt vermoed op basis van de aanwezigheid van ernstige spierkrampen. De diagnose wordt bevestigd door een functionele test die bestaat uit een spier-inspanningstest waarbij de bloeddrukker wordt verminderd door middel van het opblazen van de manchet van een bloeddrukmeter. Wanneer er geen stijging is van melkzuur in het bloed (een van de afbraakproducten die normaliter ontstaan bij spierinspanning), is er sprake van de ziekte van McArdle. Een andere mogelijkheid om de diagnose te bevestigen is het testen van een klein stukje afgenomen spierweefsel (biopsie) op activiteit van het enzym myofosforylase.

### **Behandeling**

Voor glycogeenstapelingsziekte V is geen genezing mogelijk. De behandeling bestaat meestal uit het

vermijden van grote inspanning. Soms kunnen glucose-polymeren gegeven voor en tijdens inspanning een verbetering geven van de inspanningsmogelijkheden en voorkomen van spierkrampen.

### **Voorkomen (frequentie)**

Glycogeenstapelingsziekte V is een zeer zeldzame aandoening. Exacte prevalentiecijfers zijn echter niet bekend.

### Overerving

De overerving van glycogeenstapelingsziekte V verloopt autosomaal recessief. Er zijn een paar gevallen bekend van autosomaal dominante overerving.

## Glycogeenstapelingsziekte VI

### **Synoniemen**

Ziekte van Hers

Fosforylase deficiëntie glycogeenstapelingsziekte van de lever

Glycogeenstapelingsziekte VIb (6b)

### **Korte beschrijving**

Glycogeenstapelingsziekte VI wordt veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym lever fosforylase. Hierdoor ontstaat een stapeling van glycogeen in de lever. De gevolgen hiervan zijn meestal nog niet merkbaar in de kinderleeftijd, en kinderen met deze aandoening leiden dan ook vaak een normaal leven. Vaak is de lever wel al iets vergroot. De aandoening komt doorgaans pas echt duidelijk tot uiting tijdens de adolescentie of volwassenheid, waarbij een lage bloedsuikerspiegel kan leiden tot flauwheid, zwakte, en hongergevoel. De groei kan vertraagd zijn, en op den duur kan de lever zich nog verder vergroten door de stapeling van glycogeen. Over het algemeen zijn de symptomen van de aandoening zeer mild, en gaan gepaard met een zeer goede prognose.

### **Diagnose**

De diagnose wordt vermoed op grond van bovenstaande kenmerken. Er is geen oplopen van de glycemie na vasten onder glucagon. Zoals bij debranching enzym is er een abnormaal stijgen van melkzuur in het bloed na toediening van galactose. Bevestiging van de diagnose kan verkregen worden met behulp van een test op een stukje afgenomen leverweefsel (biopsie). Hierbij wordt gekeken naar de activiteit van het enzym lever fosforylase.

### **Behandeling**

Glycogeenstapelingsziekte VI is niet te genezen. De symptomen zijn meestal zeer mild. Er is geen andere behandeling nodig dan regelmatige controle door een arts.



**Voorkomen (frequentie)**

Glycogeenstapelingsziekte VI is een zeer zeldzame aandoening. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend.

**Overerving**

De overerving van glycogeenstapelingsziekte VI verloopt autosomaal recessief

**Glycogeenstapelingsziekte VII****Synoniemen**

Ziekte van Tarui

PFKM Deficiëntie

Spier-Fosfofructokinase Deficiëntie

Fosfofructokinase Deficiëntie

**Korte beschrijving**

Bij de glycogeenstapelingsziekte V wordt stapeling van glycogeen veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym fosfofructokinase. De gevolgen van de stapeling komen vooral tot uiting in de spieren; in rust of bij gemiddelde inspanning is sprake van een normale spierfunctie, maar bij grote inspanning kunnen pijn en spierkrampen ontstaan. Deze symptomen zijn meestal vrij mild, en treden meestal voor het eerst op laat in de kinderleeftijd of tijdens de adolescentie. Andere klachten die hierbij ontstaan zijn snelle vermoeidheid en het niet kunnen bijhouden van andere personen.

**Diagnose**

De diagnose wordt vermoed op grond van bovenstaande kenmerken. De diagnose wordt bevestigd door te kijken naar de activiteit van het enzym fosfofructokinase in een stukje afgenomen spierweefsel (biopt) of met een bloedtest waarbij de enzymactiviteit gemeten wordt.

**Behandeling**

Voor glycogeenstapelingsziekte V is geen genezing mogelijk. De behandeling bestaat meestal uit het vermijden van grote inspanning.

**Voorkomen (frequentie)**

Glycogeenstapelingsziekte V is een zeer zeldzame aandoening. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend.

**Overerving**

De overerving van glycogeenstapelingsziekte V verloopt autosomaal recessief.

## Glycogeenstapelingsziekte VIII

### **Synoniemen**

Lever Fosforylase Kinase Deficiëntie

X-gebonden Fosforylase b-kinase Deficiëntie

X-gebonden Lever Glycogenose

Glycogeenstapelingsziekte VIa (6a) (X-gebonden recessieve vorm)

### **Korte beschrijving**

Glycogeenstapelingsziekte VIII wordt veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym lever fosforylase b-kinase. De symptomen van deze aandoening komen meestal tot uiting in de eerste levensjaren, en zijn zeer mild. Kenmerken zijn een vergrote lever, en een licht verlaagde bloedsuikerspiegel (hypoglycemie). De groei kan vertraagd zijn. Hoewel soms ontsteking van de lever kan optreden, is de functie van dit orgaan meestal normaal. De symptomen van glycogeenstapelingsziekte VIII verdwijnen meestal langzaam met de jaren, waardoor volwassenen meestal vrij zijn van symptomen. Hierdoor wordt deze aandoening soms zelfs helemaal niet ontdekt.

### **Diagnose**

De diagnose wordt vermoed op grond van bovenstaande kenmerken. Een glucagon test geeft een normaal oplopen van de glycemie. Enzym wordt gemeten in een leverbiopt en (fibroblasten).

### **Behandeling**

Glycogeenstapelingsziekte VIII is niet te genezen. Doorgaans is geen behandeling nodig omdat de symptomen mild zijn.

### **Voorkomen (frequentie)**

Glycogeenstapelingsziekte VIII is een zeer zeldzame stapelingsziekte, die bijna alleen bij jongens voorkomt; slechts 10% van de pasgeborenen met deze aandoening is van het vrouwelijk geslacht. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend.

### **Overerving**

De overerving van glycogeenstapelingsziekte VIII verloopt X-gebonden (recessief).

## Glycogeenstapelingsziekte IX

## **Synoniemen**

Autosomaal Recessieve Fosforylase b-kinase Deficiëntie

Autosomaal Recessieve Lever en Spier Glycogenose

Glycogeenstapelingsziekte VIa (6a) (autosomaal recessieve vorm)

## **Korte beschrijving**

Glycogeenstapelingsziekte IX wordt veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym lever fosforylase b-kinase. De symptomen van deze aandoening komen meestal tot uiting in de eerste levensjaren, en zijn zeer mild. Kenmerken zijn een vergrote lever, en een licht verlaagde bloedsuikerspiegel (hypoglycemie). De groei kan vertraagd zijn, waardoor de lichaamslengte relatief klein blijft. Soms is er sprake van acute aanvallen van diarree. In een enkel geval kan er sprake zijn van (lichte) spierkrampen, zoals bij glycogeenstapelingsziekte V. De symptomen verdwijnen meestal langzaam met de jaren, en de meeste volwassenen met glycogeenstapelingsziekte IX zijn volledig vrij van symptomen.

## **Diagnose**

De diagnose wordt gesteld op grond van bovenstaande kenmerken en enzymactiviteitsbepaling in lever, fibroblasten of leucocyten.

## **Behandeling**

Voor glycogeenstapelingsziekte IX is meestal geen behandeling nodig.

## **Voorkomen (frequentie)**

Hoe vaak Glycogeenstapelingsziekte IX voorkomt is niet precies bekend.

## **Overerving**

De overerving van glycogeenstapelingsziekte IX verloopt autosomaal recessief