

28. Non-ketotische hyperglycinemie

Synoniemen:

NKH

Meest gebruikte naam:

Non-ketotische hyperglycinemie

Inleiding

Non-ketotische hyperglycinemie 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.

Achtergrond

Eiwitten en aminozuren

In onze voeding kunnen we drie verschillende soorten voedingsstoffen onderscheiden: vetten, koolhydraten (suikers) en eiwitten. Er zijn een heleboel verschillende soorten eiwitten. Ze zitten bijvoorbeeld in vlees, melkproducten, brood en andere graanproducten, en peulvruchten.

Eiwitten worden op allerlei plaatsen in het lichaam gebruikt. Allereerst zijn ze een bouwstof voor spieren en geven ze stevigheid aan de huid en de botten. Veel eiwitten zijn betrokken bij de opname en verwerking van andere stoffen in het lichaam. Hormonen zijn gemaakt van eiwitten, net als antistoffen, die door het immuunsysteem worden gemaakt om virussen en bacteriën op te ruimen.

Voor al die verschillende functies zijn verschillende eiwitten nodig. Die krijgen we niet allemaal kant en klaar binnen via de voeding. In ons lichaam worden de eiwitten die we eten eerst afgebroken. Daarna maakt het lichaam er precies die eiwitten van die het nodig heeft.

Alle verschillende eiwitten zijn opgebouwd uit een beperkt aantal bouwstenen, de aminozuren. Je zou eiwitten kunnen vergelijken met kralenkettingen. Er zijn twintig verschillende soorten kralen (de aminozuren), waarmee je bijna oneindig veel verschillende kettingen kunt rijgen. De meeste eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

Behalve als bouwstenen van eiwitten, spelen de aminozuren een belangrijke rol in de stofwisseling van levende cellen. Vele aminozuren zijn voorlopers van belangrijke biomoleculen, zoals vitamines, purines, pyrimidines, porfyrynes en hormonen. Ook kunnen aminozuren afhankelijk van de behoefte, verwerkt worden tot glucose (en glycogeen) of 'verbrand' worden via de zogenaamde citroenzuurcyclus om er voor het lichaam bruikbare energie van te maken .

Stoornissen in de aminozuurstofwisseling

Non-ketotische hyperglycinemie behoort tot de groep van stoornissen in de aminozuurstofwisseling. Patiënten met non-ketotische hyperglycinemie hebben

problemen met de afbraak van het aminozuur glycine. Stoornissen in de aminozuurstofwisseling kunnen het resultaat zijn van een gestoorde afbraak van aminozuren of het onvermogen van het lichaam om aminozuren in de cel te krijgen. Dit zorgt voor een ophoping van één of meerdere aminozuren of van tussenproducten.

Het defecte of ontbrekende enzym

Patiënten met non-ketotische hyperglycinemie zijn niet in staat om het aminozuur glycine af te breken. Normaal gesproken gebeurt in ons lichaam de afbraak van glycine met behulp van een enzymcomplex dat uit vier enzymen bestaat. Bij patiënten met non-ketotische hyperglycinemie werken één of meer van die enzymen niet goed.

Zeldzaamheid

Non-ketotische hyperglycinemie is een zeldzame ziekte. Er zijn enkele tientallen patiënten in Nederland.

Symptomen

Er zijn twee vormen van non-ketotische hyperglycinemie (NKH): de neonatale vorm en een laat-beginnende vorm. De neonatale vorm komt het meest voor.

Neonatale vorm

De meeste patiënten met non-ketotische hyperglycinemie worden binnen enkele uren tot dagen na hun geboorte ernstig ziek. Zij kunnen niet (meer) eten of zuigen, worden slap en afwezig en raken uiteindelijk in coma. Na een klachtenvrije interval ontstaan er ernstige (epileptische) aanvallen (burst-suppressie beeld), die nauwelijks te onderdrukken zijn met medicijnen. In veel gevallen is beademing nodig. Daarnaast kan een aanlegstoornis van de hersenen bestaan. Deze eerste episode is voor veel patiënten dodelijk. De patiënten die het overleven, vertonen veelal weinig ontwikkeling en worden niet ouder dan enkele jaren. Kenmerkend in het laatste trimester van de zwangerschap is dat de moeder de hik van het kind in de baarmoeder voelt (dit zijn aanvallen van het kind)

Bij een aantal patiënten, die in eerste instantie niet te onderscheiden zijn van de patiënten met de neonatale vorm, zijn de glycinewaarden (die eerst verhoogd waren) weer normaal als de patiënt acht weken oud is. Dit wordt transiënte neonatale NKH genoemd. Een paar patiënten uit deze groep hadden geen neurologische afwijkingen. De gunstige uitkomst in deze groep patiënten lijkt te danken aan de hoge restactiviteit van het enzym en de intensieve behandeling in de neonatale periode. Het ziektemechanisme bij deze transiënte neonatale vorm is onduidelijk, middels DNA onderzoek is soms onderscheid te maken tussen deze beelden.

Laat-beginnende vorm of atypische vorm

De eerste ziekteverschijnselen beginnen na de neonatale periode. De eerste klachten kunnen optreden op kinderleeftijd, maar ook pas op volwassenleeftijd. Patiënten krijgen neurologische afwijkingen. In deze groep zitten grote verschillen in de ernst van de ziekteverschijnselen. Meestal is er sprake van een verstandelijke beperking en/of ontwikkelingsachterstand, maar deze kan mild zijn.

Diagnose

De diagnose kan gesteld worden door laboratoriumonderzoek van het bloed, urine en hersenvocht verkregen door een ruggenprik. Bij patiënten vindt men daarin sterk verhoogde hoeveelheden glycine. Voor enzymonderzoek is het noodzakelijk een stukje weefsel weg te nemen uit de lever. DNA onderzoek is mogelijk en kan nuttig

zijn met het oog op volgende zwangerschappen. De enzymactiviteit kan gemeten worden in stukje weefsel dat verkregen is door de vlokentest, maar niet in vruchtwater. Als de mutatie bekend is, kan er ook DNA onderzoek gedaan worden.

Behandeling

Non-ketotische hyperglycinemie is niet te genezen. Helaas is er ook geen afdoende behandeling voor de ziekte voorhanden.

Voor de meest ernstig aangedane patiënten bestaat de behandeling voornamelijk uit ondersteunende maatregelen, waaronder beademing. Of er wel of niet behandeld gaat worden, moet uitvoerig besproken worden met de ouders, omdat de prognose van deze patiënten slecht kan zijn.

Patiënten kunnen daarnaast baat hebben bij een dieet waarin de inname van glycine beperkt wordt, meestal in combinatie met natriumbenzoaat om de glycine te verlagen en dextromethorphan als medicijn om te veel prikkeling van de zenuwcellen af te remmen. Soms kan het zinvol zijn om de hulpstof (co-factor) folinezuur toe te dienen. Dit werkt het beste bij AMT gen afwijkingen. Het is redelijk bekend welke antiepileptica werken en welke minder goed werken bij NKH.

Valproïnezuur kan men beter niet gebruiken.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).