

## **63. GSD-1a**

### **Synoniemen:**

Glycogen storage disease type 1a  
Glycogenose type 1a  
Glucose-6-fosfatase deficiëntie  
G6Pase deficiëntie  
Ziekte van Von Gierke

Meest gebruikte naam:

GSD-1a

### **Inleiding**

Glucose-6-fosfatase deficiëntie (GSD-1a) 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**

Glucose-6-fosfatase 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. Glucose-6-fosfatase deficiëntie is type 1 en wordt dus meestal aangeduid met GSD-1.

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.

Een jaar later verscheen het eerste rapport over GSD-1 door Von Gierke. De ziekte wordt daarom ook wel genoemd naar deze Duitse arts, als de ziekte van Von Gierke. In 1952 was GSD-1 de eerste stofwisselings*ziekte* waarvan het onderliggende enzymdefect werd aangetoond. In jaren '60 van de vorige eeuw werd duidelijk dat er verschillende subtypen van de ziekte zijn.

### **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 fructosemolecule en een glucosemolecule.

### *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-1*

In 1952 werd vastgesteld dat GSD-1 wordt veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym glucose-6-fosfatase (G6Pase). Dat enzym speelt een centrale rol in de glycogeenafbraak en in de vorming van glucose uit vetten en eiwitten. Het enzym maakt deel uit van een complexer geheel, het G6Pase systeem. Hoewel dit systeem inmiddels gedeeltelijk ontrafeld is, blijft er nog veel onduidelijk over de precieze werking ervan. Wel is duidelijk dat het bestaat uit het eigenlijke G6Pase en een

transportenzym, G6P translocase. Een defect in G6Pase veroorzaakt GSD-1a (klassieke GSD-1) en een defect in G6P translocase veroorzaakt GSD-1 type b. Van beide is de locatie van het bijbehorende *gen* bekend.

Vroeger werd ook nog een type c onderscheiden, maar DNA onderzoek heeft uitgewezen dat dit type door hetzelfde genetische defect wordt veroorzaakt als type b.

### *Zeldzaamheid*

GSD-1 is een zeldzame ziekte, die naar schatting voorkomt bij 1 op de 100.000 nieuwgeboren kinderen.

### *Andere glycogeenstapelingsziekten*

Naast GSD-1 zijn er nog tien andere glycogeenstapelingsziekten. Net als bij GSD-1 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 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**

Patiënten hebben vlak na de geboorte een dikke buik door een sterk vergrote lever. Bij het ouder worden krijgen onbehandelde patiënten een karakteristieke lichaamsbouw: Het kind heeft een bol, bleek gezicht, vetzucht op de romp en onderontwikkelde spieren. Hierdoor lijken de armen en benen opvallend dun in vergelijking met de dikke buik en het ronde gelaat

Als kinderen met GSD-1a niet behandeld worden, blijven zij vaak achter in de groei. Ook zweten ze veel en hebben ze vaak blauwe plekken en/of neusbloedingen, omdat de stolling van het bloed iets trager is dan normaal. Een aantal kinderen heeft last van diarree, omdat de opname van glucose verstoord kan zijn. De nieren van deze kinderen zijn in lichte mate vergroot, doordat ook daarin glycogeenstapelings plaatsvindt.

De patiënten krijgen zeer snel lage bloedsuikers als ze een korte tijd (een paar uur) niets gegeten hebben, bijvoorbeeld 's nachts. Ook bij een griep of verkoudheid kan het suikergehalte in het bloed snel te laag worden, omdat in die situaties de behoefte aan glucose is verhoogd. Het kind wordt dan suf, gaat staren en de huid ziet blauw.

Tevens kan in dat geval een soort van "zuurvergiftiging" ontstaan. De kinderen gaan dan sneller en dieper ademen (hyperventilatie).

De meeste patiënten hebben een verhoogde hoeveelheid urinezuur in het bloed. Dit verloopt meestal zonder symptomen. Toch kan er bij jong volwassenen een vorm van jicht ontstaan als de verhoging van de urinezuur niet op tijd wordt behandeld. Daarnaast hebben deze kinderen vaak een verhoogd vetgehalte.

### **Diagnose**

De meeste patiëntjes met GSD-1a presenteren zich met lage bloedsuikers. Als ze daarbij ook nog een vergrote lever blijken te hebben, hebben artsen vaak al snel een vermoeden van de diagnose. Om te bevestigen dat het gaat om GSD-1 en om uit te zoeken welk type GSD-1 de patiënt heeft, wordt meestal een aantal laboratoriumonderzoeken uitgevoerd.

GSD-1a is vast te stellen met DNA-onderzoek. Daarvoor wordt bloed afgenomen. Het is mogelijk om met een vlokentest de ziekte op te sporen bij een ongeborn baby. Dit wordt alleen gedaan op uitdrukkelijk verzoek van de ouders wanneer de kans op GSD-1a verhoogd is, bijvoorbeeld omdat er eerder patiënten in het gezin geboren zijn.

### **Behandeling**

Helaas bestaat er nog geen therapie, die GSD-1a kan genezen, maar de symptomen kunnen wel behandeld worden. De behandeling is er met name op gericht om te voorkomen dat het suikergehalte in het bloed teveel daalt. Daarnaast proberen artsen met de behandeling de zuurvergiftiging en het verhoogde vetgehalte te voorkomen. Het belangrijkste onderdeel van die behandeling is een dieet. Dat dieet moet levenslang volgehouden worden en dit kan een enorme belasting betekenen voor zowel de patiënt als zijn familie.

Om een goed bloedsuikerpeil te houden moeten jonge kinderen met GSD-1a om de 2 à 3 uur worden gevoed met koolhydraatrijke voedingen. Vroeger werden ze daar 's nachts voor gewekt, maar nu krijgen ze hun voeding 's nachts meestal via een maagsonde. Daarmee komt er continu, druppelsgewijs voeding in hun maag (maagdrip). De sonde moet voor het slapengaan worden ingebracht. Als de sonde 's morgens wordt afgekoppeld, moet het kind direct ontbijten. In plaats van een neus-maag sonde wordt vaak een PEG (Percutane Endoscopische Gastrostomie) in de maag aangelegd.

Als de kinderen wat ouder geworden zijn, wordt in de voeding overdag in toenemende mate gebruik gemaakt van zogenaamde complexe koolhydraten, die langzamer worden afgebroken, waardoor glucose langzaam vrijkomt. Hierdoor wordt het mogelijk om de voedingsfrequentie te verlagen. De inname van lactose en ook sucrose moet worden beperkt, omdat de patiënten componenten daarvan niet goed kunnen omzetten in glucose. In plaats daarvan worden deze suikers gestapeld als glycogeen of omgezet in melkzuur, waardoor de patiënt kan verzuren (melkzuurvergiftiging).

Patiënten kunnen de glucosewaarden in het bloed en de melkzuurwaarden in de urine controleren met speciale meetapparaatjes. Dat maakt het makkelijker om de dieetbehandeling goed te kunnen controleren in de thuissituatie.

Als de patiënt een te hoge concentratie urinezuur in zijn bloed heeft, kan het medicijn Allopurinol uitkomst bieden. Levertransplantatie kan een laatste optie zijn in de behandeling van patiënten, die niet reageren op dieettherapie, of bij patiënten met levercomplicaties, zoals kwaadaardige levergezwellen.

### *Complicaties*

Tijdens infecties hebben mensen vaak een verminderde eetlust en juist een hogere energiebehoefte. Daardoor is er voor GSD-1a patiënten bij infecties een een grotere kans op te lage bloedsuikers en melkzuurverzuring. Ouders kunnen in dat geval een suikeroplossing (Fantomalt) geven. Tegelijk moeten ze contact opnemen met een arts, omdat het nodig kan zijn de patiënt op te nemen in het ziekenhuis voor een glucose infuus, waarbij glucose rechtstreeks in de bloedbaan terechtkomt om verdere ontsporing te voorkomen.

In de lever kunnen na verloop van tijd (meestal na de puberteit) goedaardige gezwellen (leveradenomen) ontstaan. Er is een kans dat deze gezwellen kwaadaardig worden. Om dit in de gaten te houden wordt er regelmatig een echo gemaakt van de lever. Het is niet bekend waardoor de gezwellen worden veroorzaakt, maar het blijkt dat intensieve dieettherapie een gunstige invloed heeft en zorgt dat ze minder snel ontstaan.

De nierfunctie kan met name na het twintigste levensjaar langzaam achteruit gaan, waardoor de patiënten geleidelijk steeds meer eiwitten verliezen via hun urine. Als therapie wordt dan een lichte eiwitbeperking voorgeschreven om de nierfunctie niet over te belasten en een medicijn, dat de bloeddorstrooming van de nier beïnvloedt en daarmee de nieren tegen functieverlies beschermt (ACE-remmers).

Verder kunnen patiënten last krijgen van een chronische bloedarmoede of een verminderde botdichtheid (minder sterke botten). Er is een verhoogd risico op infectie en daarnaast als volgende complicatie de op de ziekte van Crohn lijkende darmproblemen. Het medicijn GCS-F wordt bij deze complicatie voorgeschreven. GCS-F stimuleert het beenmerg tot de afgifte van witte bloedcellen.

Als een GSD-1a patiënt geopereerd moet worden, is het belangrijk om rekening te houden met de vertraagde stolling. Ook kan het nodig zijn om de voedingstoestand van de patiënt op peil te brengen, voordat de operatie wordt gestart. Tijdens de operatie is een glucose infuus nodig.

### *Levensverwachting*

De intensieve dieettherapie en een aantal medicijnen hebben de levensverwachting positief beïnvloed. Patiënten die geen ernstig lage bloedsuikers hebben gehad, worden over het algemeen normaal volwassen. Op volwassen leeftijd zijn de nier- en leverproblemen de belangrijkste complicaties.

## **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).