

77. Hyperinsulinisme- glutamate dehydrogenase 1

Synoniemen:

Hyperinsulinisme
Glutamate dehydrogenase gain of function
Hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa)

Meest gebruikte naam:

Hyperinsulinisme- glutamate dehydrogenase 1

Inleiding

Hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom, veroorzaakt door een verhoogde werking ('gain of function') van het enzym glutamaat dehydrogenase, 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, of er wordt juist te veel van een product gemaakt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

Hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom, veroorzaakt door een verhoogde werking ('gain of function') van het enzym glutamaat dehydrogenase, werd voor het eerst beschreven in 1997 door dr. Stanley. Het was al bekend dat een tekort aan het enzym glutamaat dehydrogenase (GLUD1) betrokken was bij de hersenaandoening olivopontocerebellaire atrofie (OPCA). Een overmaat aan GLUD1 blijkt echter voor hyperinsulinisme en hyperammonemie te zorgen.

Mitochondriën

Je lichaam heeft energie nodig voor alles wat je doet: voor bewegen, denken en het laten kloppen van je hart. Die energie haalt je lichaam uit eten, of uit opgeslagen voorraden in spieren en vet. De koolhydraten, vetten en eiwitten die we eten en opslaan, kunnen niet direct gebruikt worden. Ze moeten eerst omgezet worden in een energievorm waar de lichaamscellen mee uit de voeten kunnen. Die stof heet ATP en wordt gemaakt in de energiecentrales van je cellen: de mitochondriën. De energiecentrales worden allereerst gevoed met suikers (koolhydraten) uit het bloed. Als die opraken, worden de suikervoorraden in de lever en de spieren aangesproken. Pas daarna schakelen de mitochondriën over op de verbranding van vetten of eiwitten. Vetten zijn in feite de energievoorraad voor noodgevallen. Al die verschillende vormen van energieproductie worden geregeld door specifieke enzymen.

Het eindproduct van de energieproductie is ATP, een handig energiepakketje dat naar plaatsen in de cel kan gaan, waar de energie nodig is.

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. Alle eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

Aminozuren die 'over' zijn, worden door de cellen afgebroken tot kleinere onderdelen, waarna ze als bouwstof dienen of als afvalstoffen het lichaam verlaten.

Mutaties

Veranderingen in het erfelijk materiaal die bij celdelingen aan andere cellen kunnen worden doorgegeven, noemen we mutaties. Mutaties zijn eigenlijk foutjes in het DNA. Deze kunnen onschuldig zijn, maar ook heel ernstige gevolgen hebben. We onderscheiden verschillende soorten mutaties: allereerst op chromosoomniveau. Daarbij is er bijvoorbeeld een chromosoom teveel of te weinig, of ontbreekt een deel. De tweede soort is gelegen in een gen. Een gen kan een deel missen (we noemen dit een deletie), er kan juist een stuk inzitten dat er niet hoort (insertie), er kunnen delen omgeruild zijn (inversie) of er kan één base verruild zijn voor een andere (puntmutatie). Een deletie kan tot gevolg hebben dat een eiwit één of meerdere aminozuren mist. Stel dat een gen bestaat uit basen die de zin 'zij had een kat' vormen. Bij een deletie waardoor de basen van 'een' wegvallen, komt er te staan: 'zij had kat'. Deze zin valt nog aardig te begrijpen. Ernstiger wordt het wanneer de deletie er toe leidt dat de rest van de boodschap een andere betekenis krijgt. Dit gebeurt bijvoorbeeld als er één enkele base ontbreekt, bijvoorbeeld de letter 'h'. De drieletterwoorden van de DNA-boodschap schuiven dan allemaal één base op, zodat ze van betekenis veranderen. De zin luidt dan: zij ade enk at'. Deze zin is onbegrijpelijk. Er is een soort niet werkend 'onzin-eiwit' ontstaan (missense mutatie). Ook wanneer er door een mutatie te vroeg een stopcodon voorkomt (nonsense mutatie) of juist ontbreekt kan dat problemen opleveren. Het eiwit wordt dan maar deels gemaakt of er komt een heel stuk bij.

'Loss-of-function' en 'gain-of-function' mutaties

Een 'loss-of-function' mutatie resulteert in vermindering of volledig verlies van activiteit van het eiwit. Wanneer één van de twee genen van een genenpaar gemuteerd is, zal in het ergste geval slechts de helft van de normale hoeveelheid eiwit worden gemaakt. Zeker bij enzymen is de werking van het normale genproduct meestal ruim voldoende om de reacties uit te voeren. Er is een overcapaciteit. Bij een mutatie op beide genen kan echter helemaal geen eiwit worden gemaakt. Daardoor treedt de ziekte op. Veel stofwisselingsziekten betreffen een 'loss-of-function' mutatie.

Een 'gain-of-function' mutatie is het tegenovergestelde, dat leidt juist tot verhoogde activiteit of een totaal nieuwe functie van het genproduct. Hierdoor functioneert het

niet zoals het zou moeten en dat leidt tot ziekte. Het gemuteerde gen overheerst het andere.

Te hoge enzymactiviteit

Bij het hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom is er geen sprake van een enzymtekort, maar juist van een te hoge enzymactiviteit van het enzym glutamaat dehydrogenase (GLUD1). GLUD1 is een enzym in de mitochondriën. Het komt met name voor in de lever, hersenen, nieren, alvleesklier, hart en longen. Het versnelt de omzetting van glutamaat in α -ketoglutaraat, wat vervolgens in de citroenzuurcyclus wordt gebruikt. De citroenzuurcyclus is een serie reacties in de mitochondriën die nodig is voor de energieproductie. Hoe hoger de activiteit van GLUD1, hoe meer α -ketoglutaraat via de citroenzuurcyclus wordt omgezet in ATP. Dit zorgt voor een verschuiving van de ATP-balans. Deze verstoorde ATP-balans zorgt vervolgens voor een verhoging van de insuline-afgifte door de insulineproducerende cellen van de alvleesklier. Het aminozuur leucine versterkt de werking van het enzym, waardoor patiënten een insulinepiek krijgen na een eiwitrijke maaltijd.

Symptomen

Patiënten met hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom, veroorzaakt door een verhoogde werking van glutamaat dehydrogenase, worden vaak geboren met een hoog geboortegewicht. Zij kunnen al binnen 72 uur na de geboorte symptomen krijgen van een lage bloedsuikerwaarde. Daarbij wordt vaak, maar niet altijd een verhoogde concentratie van ammoniak gevonden.

Symptomen van een lage bloedsuikerwaarde zijn onder andere trillen, lage lichaamstemperatuur, epileptische aanvallen, ook kan hersenschade ontstaan. Soms is er sprake van een vergrote lever en ook typische vervormingen van het gezicht kunnen optreden. Deze vervormingen zijn een verhoogd voorhoofd, een grote neus en een dunne bovenlip.

De lage bloedsuikers kunnen ook later optreden in het eerste levensjaar of tijdens de kindertijd tot een jaar of vijftien. Over het algemeen geldt dat hoe eerder de lage bloedsuikers optreden, hoe ernstiger ze zijn en hoe meer glucose (suiker) nodig is om het bloedsuiker weer op een normaal niveau te krijgen.

Het enzym glutamaat dehydrogenase wordt gestimuleerd door het aminozuur leucine, een bestanddeel van eiwitten. Patiënten hebben daardoor vaak lage bloedsuikers na een maaltijd met veel eiwit.

Diagnose

Aan de hand van de symptomen, lage bloedsuikers en hoge insuline- en ammoniakniveaus, wordt de diagnose meestal vermoed. Om vast te stellen of het om hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom, veroorzaakt door een verhoogde werking van glutamaat dehydrogenase gaat, wordt de enzymactiviteit gemeten in cellen en wordt gezocht naar de genetische afwijking. Er zijn inmiddels meerdere genetische afwijkingen van het enzym bekend. Wanneer de ziekte in de familie voorkomt, kan bij een volgende zwangerschap voor de geboorte getest worden of het kind dezelfde afwijking heeft.

Behandeling

Hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom, veroorzaakt door een verhoogde werking van glutamaat dehydrogenase, is een erfelijke stofwisselingsziekte en is niet te genezen, maar wel te behandelen. Het is belangrijk om te zorgen voor normale bloedsuikerwaarden om hersenschade te voorkomen. De meeste patiënten met hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom reageren goed op behandeling met het medicijn diazoxide. Diazoxide remt de aanmaak van insuline door de alvleesklier.

Een eiwitbeperkt dieet met maximaal 200 mg van het aminozuur leucine per maaltijd is nodig om insulinepieken na de maaltijd te voorkomen. Wanneer de hoge insulinewaarden en lage bloedsuikers onder controle zijn, is de prognose van de ziekte gunstig. Als alles goed gaat, kan de patiënt onder begeleiding stoppen met de medicatie en het dieet, om te onderzoeken hoe het ziekteverloop is. In veel gevallen verdwijnen de symptomen spontaan. Patiënten met glutamaat dehydrogenase hebben geen beperkte levensverwachting.

De verhoogde ammoniakwaarden hebben geen klinische symptomen. Het verlagen van deze waarden met medicatie heeft dan ook geen effect op de ziekte.

Erfelijkheid

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kan genezen.

Autosomaal dominant

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.

Deze stofwisselingsziekte erft 'autosomaal dominant' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast zorgt één afwijkend gen al voor de ziekte (dominant). In dit geval compenseert het normale gen onvoldoende. Een kind met een autosomaal dominante ziekte heeft van één van zijn ouders een afwijkend gen voor een bepaald enzym geërfd. Die ouder heeft de ziekte zelf ook. Iemand met een autosomaal dominante ziekte heeft 50% kans op een kind dat dezelfde ziekte krijgt.

Echter, de meeste nieuwe patiënten krijgen de ziekte door een nieuwe mutatie in het gen (de novo). Deze mutatie is dan in de patiënt zelf ontstaan, en dus niet overgeërfd van de ouders. De kans dat de ouders dan nog een kind met

hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom, veroorzaakt door een verhoogde werking van glutamaat dehydrogenase, is dan nihil. Als een volwassene met hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom zelf kinderen krijgt, heeft hij/zij 50% kans om een kind te krijgen met hyperinsulinisme/hyperammonemie (HiHa) syndroom, veroorzaakt door een verhoogde werking van glutamaat dehydrogenase.