



Glutaaracidurie type I

Wat is glutaaracidurie type I?

Glutaaracidurie type I is een ernstige stofwisselingsziekte waarbij de hersencellen beschadigd raken omdat een bepaald stofje in de hersenen niet afgebroken kan worden.

Hoe wordt glutaaracidurie type I ook wel genoemd?

Glutaaracidurie type I wordt ook wel aangeduid met de Engelse term glutaric acidemia type I. Glutaarzuur is het stofje wat niet afgebroken kan worden in het lichaam en daarom in grote hoeveelheden in de urine terecht komt. Hierdoor wordt de urine zuurder dan normaal. Dit wordt bedoeld met de term acidurie. De term glutaarzuuracidurie of Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiëntie wordt ook wel gebruikt. Kinderen met glutaaracidurie type I hebben deze ziekte omdat ze een tekort hebben (deficiëntie) van het stofje Glutaryl-CoA dehydrogenase.

Glutaaracidurie wordt ook wel afgekort met de letters GA-1 of GAT-1.

Type II

Vroeger bestond er ook een tweede vorm van glutaaracidurie die type II werd genoemd. Deze aandoening wordt tegenwoordig multiple acylCoA-dehydrogenase genoemd. De term glutaaracidurie type II wordt dus eigenlijk niet meer gebruikt.

Hoe vaak komt glutaaracidurie type I voor?

Glutaaracidurie type I is een zeldzame ziekte, die ongeveer bij één op de 250.000 kinderen in Nederland voorkomt.

Bij wie komt glutaaracidurie type I voor?

Glutaaracidurie type I geeft meestal de eerste klachten op jonge leeftijd. Er zijn ook kinderen bekend waarbij glutaaracidurie type I op latere leeftijd de eerste klachten gaf.

Glutaaracidurie type I komt even vaak bij jongens als bij meisjes voor.

Wat is de oorzaak van glutaaracidurie type I?

Fout in het erfelijk materiaal

Glutaaracidurie type I wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal: het DNA. De fout in het erfelijk materiaal ligt op chromosoom 19. Er zijn veel verschillende foutjes die allemaal kunnen zorgen voor het ontstaan van glutaaracidurie type I. Sommige foutjes zorgen voor het ontstaan van meer klachten dan andere foutjes.

Ontbreken van een eiwit

Als gevolg van de fout op het DNA worden een bepaald eiwit niet meer voldoende aangemaakt. Dit eiwit wordt glutaryl-coenzym A dehydrogenase genoemd. Dit eiwit zorgt ervoor dat kleine stukjes van eiwitten, de zogenaamde aminozuren lysine, hydrolysinine en tyrosine, niet goed kunnen worden afgebroken. Daardoor ontstaat er een overmaat aan half afgebroken lysine en tyrosine. Een van deze halfafgebroken stofjes is glutaarzuur. Andere halfafgebroken stukjes heten glutaryl-CoA, 3-hydroxyglutaarzuur, glutaconzuur.

Het eiwit glutaryl-coenzym A dehydrogenase bevindt zich in alle lichaamscellen in de mitochondrieën, de energiefabriekjes van de cellen.

Overmaat aan glutaarzuur

Door het tekort aan het eiwit wat lysine en tyrosine afbreekt dat stofjes die opgeruimd kunnen worden, ontstaat er een overmaat aan het half afgebroken stofje glutaarzuur. Deze overmaat



aan glutarzuur is schadelijk voor het lichaam, met name voor de hersenen. Bepaalde delen in de hersenen blijken extra gevoelig te zijn voor beschadiging. Dit zijn met name delen die diep in de hersenen gelegen zijn, deze delen worden de basale kernen genoemd.

Koorts en ziekte

Vaak krijgen kinderen met glutaracidurie type I klachten tijdens een ziekte waarbij ze koorts hebben. In periodes van ziekte en koorts worden veel eiwitten afgebroken. Zodoende komt er meer lysine en tyrosine vrij wat opgeruimd moet worden door het lichaam. Kinderen met glutaracidurie type I kunnen dit niet, waardoor er veel glutarzuur ontstaat, wat extra klachten veroorzaakt.

Carnitine

Het lichaam probeert de overmaat aan Glutarzuur op te ruimen. Hiervoor is het stofje carnitine nodig. Kinderen met een glutaracidurie gebruiken extra carnitine. Daardoor ontstaat er ook vaak een tekort aan carnitine. Carnitine speelt een belangrijke rol in de spieren. Dit maakt dat kinderen met een glutaracidurie ook vaak last hebben van spierzwakte.

Wat zijn de symptomen van glutaracidurie type I?

Variatie

Er bestaat grote variatie in de hoeveelheid en ernst van de symptomen die kinderen met een glutaracidurie type I hebben. Dit hangt deels samen met het type fout in het erfelijk materiaal. Daarnaast spelen ook andere factoren een rol mee. Broertjes en/of zusjes binnen een familie kunnen, die allemaal dezelfde fout in het erfelijk materiaal moeten hebben, kunnen een verschillende mate van ernst van de ziekte hebben.

Twee vormen

Er bestaan 2 vormen van glutaracidurie type I. Bij drie op de vier kinderen ontstaan vaak tijdens een periode van ziekte en koorts klachten, terwijl daarvoor nauwelijks tot geen problemen aanwezig waren. Bij één op de vier kinderen ontstaan de klachten geleidelijk. Dit geeft ook een ander ziektebeeld. Dit ziektebeeld zal aan het eind van deze paragraaf besproken worden. Eerst zal de meest voorkomende vorm besproken worden.

Normale ontwikkeling

De meeste kinderen met een glutaracidurie type I worden normaal geboren. Vaak ontwikkelen zij zich wel iets trager dan hun leeftijdsgenoten, maar valt de ontwikkeling nog wel binnen de norm. Wel kunnen kinderen met een glutaracidurie type I wat slapper in hun spieren aanvoelen.

Groot hoofd

Kinderen met glutaracidurie type I hebben vaak een groot hoofd bij de geboorte. Het hoofdje blijft groeien en wordt geleidelijk aan steeds groter in verhouding tot leeftijdsgenoten. Wanneer de hoofdomvang in een grafiek wordt uitgezet, dan zal de grote van het hoofd steeds verder de normale lijnen komen te liggen. Het voorhoofd bolt vaak ver naar voren toe.

Voedingsproblemen

Vaak hebben kinderen met glutaracidurie type I wel voedingsproblemen. Het drinken gaat moeizaam en kost veel tijd.



Sufheid en geprikkeldheid

De eerste klachten ontstaan meestal tijdens een ziekte met koorts. Kinderen met glutaaracidurie worden sloom en niet meer goed wekbaar. Ook kunnen ze onrustig zijn en klagerig huilen. Er is geen goed contact te krijgen. Vaak zweten kinderen tijdens deze periode opvallend veel.

Epilepsie aanvallen

Tijdens zo'n periode kunnen kinderen last krijgen van epilepsie-aanvallen. Verschillende soorten aanvalletjes kunnen voorkomen. Ook kunnen aanvalletjes met trillen van de armen en benen voorkomen zonder dat dit daadwerkelijk om epilepsie aanvalletjes gaat.

Achteruitgang ontwikkeling

Nadat het kind hersteld is van de ziekte met koorts of na een vaccinatie, valt op dat het kind achteruit is gegaan qua ontwikkeling. Vaak voelen kinderen erg slap aan. Bepaalde vaardigheden die het kind al geleerd had, zoals bijvoorbeeld pakken, rollen, lachen, geluidjes maken zijn verloren gaan. Meestal treedt deze plotselinge achteruitgang op tussen de leeftijd van zes tot twaalf maanden. Na deze acute verslechtering blijven kinderen geleidelijk aan achteruitgaan.

Problemen met eten

In deze periode van achteruitgang gaat het zelfstandig eten vaak erg moeilijk. Kinderen hebben moeite met slikken en houden vaak hun tong ver uit de mond.

Abnormale bewegingen

Ook valt op dat kinderen zich anders bewegen. De armen, benen, het hoofd, de nek of de romp staan in een vreemde stand en worden vaak stijf gehouden. Dit wordt dystonie genoemd. Ook kunnen de armen en benen vreemde draaiende bewegingen maken. Deze bewegingen worden chorea-athetose genoemd.

Spierzwakte

Kinderen met een glutaaracidurie kunnen last hebben van zwakte van de spieren. Hierdoor kunnen kinderen hun armen en benen minder goed optillen.

Spasticiteit

Een groot deel van de kinderen krijgt ook last van spasticiteit aan de armen en benen. De armen en benen worden stijf en kunnen niet meer goed bewogen worden. Deze spasticiteit belemmert ook het bewegen van kinderen met een glutaaracidurie.

Intelligentie

De intelligentie van kinderen met een glutaaracidurie is meestal normaal. Alleen wanneer zij vaak een periode hebben doorgemaakt met een verhoogd glutaarzuurgehalte kan de intelligentie ook achteruit gaan. Wanneer kinderen veel abnormale bewegingen maken, worden zij nogal eens onderschat in hun intelligentie.

Bloedingen

Kinderen met glutaaracidurie kunnen spontaan of na een geringe stoot tegen het hoofd bloedingen krijgen in het netvlies van het oog of aan in de ruimte tussen de hersenvliezen en de hersenen (een subdurale bloeding). Dit komt omdat de aderen die in deze ruimte lopen vaak strak gespannen lopen omdat deze ruimte meer vocht dan gebruikelijk bevat.



Tweede vorm

Bij een minderheid van de kinderen met glutaaracidurie type I verloopt de ziekte anders. Deze kinderen voelen slap aan na de geboorte. Ze ontwikkelen zich trager dan hun leeftijdsgenoten en hebben last van de hierboven beschreven abnormale bewegingen. De ontwikkeling van deze groep kinderen gaat wel vooruit en niet achteruit zoals bij de eerste vorm.

Hoe wordt de diagnose glutaaracidurie type I gesteld?

Verhaal en onderzoek

Aan de hand van het verhaal van een kind en de bevindingen bij onderzoek, kan vermoed worden dat er sprake is van een stofwisselingsziekte. Verschillende stofwisselingsziekten kunnen een soortgelijk beeld geven. Met behulp van bloed- en urineonderzoek kan vaak achterhaald worden om welke stofwisselingsziekte het gaat.

Bloedonderzoek

Bij kinderen met glutaaracidurie type I is de zuurgraad van het bloed lager dan normaal. Dit komt omdat er ook in het bloed meer glutaarzuur aanwezig is.

Urineonderzoek

In de urine wordt een overmaat gevonden aan de stofjes glutaarzuur, 3-hydroxyglutaarzuur, 3-hydroxyboterzuur en acetoacetaat.

Huidbiopt

Door middel van een huidbiopt wordt een klein stukje huid van een paar millimeter afgenomen. Uit dit stukje huid, kunnen bindweefselcellen (fibroblasten) worden opgekweekt. In deze fibroblasten kan aangetoond worden dat het eiwit glutaar-coenzym A dehydrogenase ontbreekt. Hiermee is de diagnose definitief gesteld.

MRI-scan

In het beginstadium is vaak nog niet duidelijk dat het om glutaaracidurie type I gaat. Omdat het wel duidelijk is dat de hersenen niet meer goed functioneren zal vaak een scan van de hersenen gemaakt worden. Bij glutaaracidurie type I is vaak te zien dat de hersenen kleiner zijn geworden met name aan de voorkant van de hersenen en ter hoogte van de slaapkwabben en ter plaatse van de zogenaamde fissuur van Sylvius. Ook ziet de zogenaamde witte stof van de hersenen er anders uit van kleur. De rijping van de hersenen loopt achter. De diepe kernen in de hersenen (met name het zogenaamd striatum) kunnen een ander kleur hebben dan gebruikelijk.

Soms hebben kinderen met een glutaaracidurie type I extra vocht tussen de hersenvliezen en de hersenen in. Dit wordt een subdurale bloeding genoemd.

Ook kunnen cystes voorkomen in de bekleding van de hersenholttes.

Hielprik

Sinds 2006 wordt het bloed van alle pasgeborenen door middel van de hielprik onderzocht op het voorkomen van glutaaracidurie type I. Hierdoor kunnen kinderen met deze ziekte worden opgespoord nog voordat zij zelf klachten hebben. Zij kunnen dan ook behandeld worden met als doel het voorkomen van het ontstaan van klachten.

Hersenvocht

Wanneer het hersenvocht bij kinderen met glutaaracidurie type I wordt onderzocht wordt ook hier een verhoogde lactaatwaarde gevonden.



DNA-onderzoek

Het is mogelijk om met behulp van bloedonderzoek de fout in het erfelijk materiaal aan te tonen die er voor zorgt dat glutaaracidurie ontstaat.

EEG

Wanneer kinderen met glutaaracidurie type I epileptische aanvallen krijgen zal vaak een EEG (hersenscan) gemaakt worden. Op het EEG is bij glutaaracidurie type I epileptische activiteit te zien. Het EEG-patroon is niet specifiek voor glutaaracidurie type I maar kan bij meerdere ziektes gezien worden.

Hartspecialist

Kinderen met glutaaracidurie type I kunnen ook problemen met de energievoorziening van het hart krijgen. Daarom worden alle kinderen met glutaaracidurie type I onderzocht door de kindercardioloog.

Oogarts

Kinderen met glutaaracidurie type I worden ook vaak gezien door de oogarts. Deze kan aan het netvlies bij kinderen met glutaaracidurie type I typische afwijkingen zien.

Hoe wordt glutaaracidurie type I behandeld?

Geen genezing

Er is geen behandeling die glutaaracidurie type I kan genezen. De behandeling is er op gericht om zo min mogelijk nieuwe klachten te doen laten ontstaan en om kinderen te leren omgaan met de klachten die ze al hebben gekregen.

Eiwitbeperkt dieet

Kinderen met glutaaracidurie krijgen vaak een eiwitbeperkt dieet. Met name wordt er voor gezorgd dat er weinig tot geen lysine en weinig tyrosine aanwezig is in het dieet. Op deze manier kan voor een deel voorkomen worden dat lysine en tyrosine worden afgebroken, die zorgen dat er veel glutaarzuur ontstaat waardoor klachten ontstaan. Er bestaat speciale zuigelingenvoeding GA-1 en GA-2 genoemd die bedoeld is voor kinderen met glutaaracidurie type I. Op oudere leeftijd zal voor kinderen met een glutaaracidurie speciaal gekookt moeten worden. Kinderen moeten bijvoorbeeld speciaal brood eten.

In het lichaam zelf zitten ook allerlei eiwitten die versneld afgebroken worden bij ziekte. Het is dus niet mogelijk om er voor te zorgen dat er nooit glutaarzuur zal ontstaan.

Een diëtiste zal een speciaal dieet samenstellen om er voor te zorgen dat een kind wel voldoende bouwstoffen binnen krijgt.

Koorts

Tijdens een periode van ziekte en koorts, wordt geprobeerd om de eiwit afbraak in het lichaam zelf zo veel mogelijk te beperken door de koorts te onderdrukken met paracetamol of andere ontstekingsremmers. Daarnaast wordt een infuus met suikerwater gegeven, zodat het lichaam voortdurend suiker ter beschikking heeft en het niet nodig is om eiwitten af te breken om daar energie uit te halen. Soms wordt dit gecombineerd met een behandeling met insuline om er voor te zorgen dat het lichaam ook daadwerkelijk dit suiker gaat gebruiken en niet alsnog de eiwitten in het eigen lichaam.



Niet eten

Bovenstaande geldt ook voor situaties waarin het kind niet kan of wil eten gedurende meer dan 12 uur aan een stuk.

Carnitine

Het medicijn L-carnitine kan in tabletvorm gegeven worden, meestal wordt 50 tot 100 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag gegeven. Dit L-carnitine is nodig om het gevormde Glutaarzuur om te zetten in minder schadelijke stofjes voor het lichaam en om er voor te zorgen dat het lichaam geen last heeft van een tekort aan carnitine. Dit medicijn moet 3 keer per dag worden ingenomen. Tijdens periodes van koorts wordt de carnitine via het infuus gegeven en wordt de hoeveelheid verdubbeld.

Vitamine B6

Ook het geven van vitamine B6 in hoge doseringen (100-200 mg per dag) kan er voor zorgen dat er minder klachten ontstaan als gevolg van glutaaracidurie type I. Het nog aanwezige glutaryl-coenzym A dehydrogenase heeft vitamine B6 nodig om goed te kunnen functioneren.

Epilepsie

Met behulp van medicijnen wordt geprobeerd epileptische aanvallen zo veel mogelijk te voorkomen.

Fysiotherapie, ergotherapie, revalidatie

Een fysiotherapeut kan helpen om zo lang mogelijk en zo goed mogelijk in beweging te blijven.

De ergotherapeut en/of revalidatiearts kunnen behulpzaam zijn bij hulpmiddelen thuis die de verzorging van het kind vergemakkelijken.

Logopedie

Een logopedist kan andere manieren van communiceren aanbieden zoals bijvoorbeeld met plaatjes of met behulp van gebaren, wanneer de spraak niet goed verstaanbaar is. Daarnaast kan de logopedist adviezen geven bij de slik- en of voedingsproblemen

De spierstijfheid en abnormale bewegingen

De spierstijfheid en abnormale bewegingen van kinderen met glutaaracidurie type I kunnen verbeteren met behulp van medicijnen. Medicijnen die hiervoor gebruikt worden zijn baclofen (Lioresal ®), clonazepam (Rivotril ®).

Voedingsproblemen.

Wanneer zelf eten en drinken niet meer lukt kan het kind gevoed worden via een sonde door de neus of direct in de maag (PEG-sonde).

Infecties

Infecties kunnen behandeld worden met antibiotica, soms kan een lage dosis antibiotica helpen om infecties te voorkomen.

Neurochirurg

Soms is het nodig om door middel van een operatie een subdurale bloeding te verwijderen.



Begeleiding

Begeleiding en ondersteuning van ouders van een kind met glutaaracidurie type I is ook heel belangrijk. Via de patientenvereniging voor kinderen met stofwisselingsziekten, maatschappelijk of een klinisch psycholoog kunnen ouders begeleiding krijgen. Door het plaatsen van een oproepje op het forum van deze site kunt u in contact komen met andere ouders die een kind hebben met een glutaaracidurie type I.

Wat betekent glutaaracidurie type I voor de toekomst?

Eerst vorm

Glutaaracidurie type I is een ernstige ziekte waarbij kinderen indien niet behandeld geleidelijk aan steeds verder achteruit gaan en op een gegeven niet meer kunnen bewegen of communiceren met hun omgeving. De meeste kinderen komen te overlijden op jonge leeftijd.

Vroege opsporing

Sinds 2006 worden alle kinderen in Nederland door middel van de hielprik getest op het hebben van glutaaracidurie type I. Wanneer deze kinderen de ziekte blijken te hebben, wordt er al gestart met de behandeling voordat ze klachten hebben. Deze kinderen moeten een eiwit beperkt dieet volgen en worden tijdens koorts vaak opgenomen in het ziekenhuis. Op deze manier wordt geprobeerd zoveel mogelijk klachten te voorkomen.

Op deze manier lukt het om bij zeven van de tien kinderen klachten als gevolg van glutaaracidurie type I te voorkomen.

Hierdoor is de levensverwachting van kinderen met glutaaracidurie totaal veranderd. Deze kan helemaal normaal zijn.

Tweede vorm

Kinderen met de tweede vorm hebben een ontwikkelingsachterstand ten opzichte van hun leeftijdsgenoten. Zij gaan in ontwikkeling wel vooruit en niet achteruit. Zij hebben in principe een normale levensverwachting.

Hebben broertjes of zusjes ook kans om glutaaracidurie type I te krijgen?

Glutaaracidurie type I is een erfelijke ziekte. De ziekte erft zogenaamd autosomaal recessief over. Dat houdt in dat een kind pas de ziekte krijgt wanneer beide chromosomen op dezelfde plaats een fout bevatten. Meestal zijn beide ouders drager van een fout op een van de chromosomen. Omdat ze zelf nog een chromosoom zonder fout hebben, hebben zij zelf geen klachten.

De kans dat een broertje of zusje ook glutaaracidurie type I krijgt is maximaal 25 %.

Een klinisch geneticus kan hier meer uitleg over geven.

Prenatale diagnostiek

Het is mogelijk om met behulp van prenatale diagnostiek na te gaan of een volgend kindje ook deze ziekte zal hebben.

Hielprik

Sinds 2006 worden alle pasgeboren kinderen in hun eerste levensweek met behulp van de hielprik onderzocht op het mogelijk hebben van glutaaracidurie type I.



Links en verwijzingen

www.vks.nl

(Nederlandse vereniging van stofwisselingsziekten)

Referenties

1. Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma. Case report and review of the literature. Bishop FS, Liu JK, McCall TD, Brockmeyer DL. J Neurosurg. 2007;106(3 Suppl):222-6.
2. Glutaric aciduria types I and II. Gordon N. Brain Dev. 2006;28:136-40.

Laatst bijgewerkt 21 februari 2009

Auteur: JH Schieving