

Ontrafeling phosphoglucomutase -1- deficiëntie.

Een internationaal onderzoeksteam heeft een nieuw mechanisme ontdekt achter een levensbedreigende spierziekte. Het onderzoek leidde tot een behandeling waarmee de ziekte effectief is te bestrijden. Patiënten met deze stofwisselingsziekte hebben vaak een gespleten huid in de keel. De ziekte, die ernstig kan verlopen, veroorzaakt problemen aan het hart, de spieren, de lever en andere organen. Gebruik van melksuiker (lactose) blijkt een goede behandeling.

Het enzym phosphoglucomutase (PGM1) is onmisbaar voor onze lichaamscellen. Dit enzym zorgt namelijk voor de opslag van energie - in de vorm van glycogeen - als er geen energie nodig is. Maar het maakt die energie ook weer vrij als wij juist veel behoefte hebben aan energie. Maar het enzym regelt nog meer, zo blijkt uit een groot internationaal onderzoek dat werd gecoördineerd door Dirk Lefeber van het Radboudumc en Thorsten Marquardt van de Universitätsklinikum Münster in Duitsland.

Gespleten huid

Lefeber: "Het enzym speelt ook een belangrijke rol bij het vastplakken van suikers aan eiwitten, het 'versuikeren' van eiwitten, een proces dat eiwitglycosylering heet. We hebben een groep patiënten opgespoord bij wie dit cruciale enzym defect is. Dat is niet eenvoudig, want ze hebben zeer uiteenlopende klachten." Marquardt: "We zagen patiënten met spierpijn en rode urine na inspanning, patiënten met een leverziekte en lage bloedsuikerspiegels, maar ook patiënten met hartfalen, in enkele gevallen leidend tot vroegtijdig overlijden. Dit laat zien dat het enzym PGM1 bij veel verschillende processen is betrokken is. De meeste patiënten hebben ook een gespleten huid, wat herkenning van de ziekte vereenvoudigt."

'Versuikering' van eiwitten

Lefeber en zijn Nijmeegse collega's hebben met nieuwe innovatieve technologieën de 'versuikering' van de eiwitten in het bloed heel nauwkeurig bestudeerd. "Zo hebben we een specifieke biomarker gevonden, die nu in een bloedtest wordt gebruikt om snel nieuwe patiënten te diagnosticeren. Het onderzoek heeft niet alleen een nieuwe link aangetoond tussen het energiemetabolisme en de versuikering van eiwitten. We hebben ook veel meer inzicht gekregen in het ziekteproces."

Succesvolle behandeling

Analyse van de aan eiwitten gebonden suikers van patiënten bracht een specifiek verlies van galactose aan het licht. Een belangrijke bron van galactose is lactose, ook bekend als melksuiker. Voeg je galactose toe aan cellen, dan herstelt de versuikering van de eiwitten. Lefeber: "In een volgende stap hebben we galactose toegevoegd aan het dieet van patiënten. Dat leidde tot een verbetering van de gezondheidstoestand. Verdere mogelijkheden voor behandeling zijn het gebruik van complexe koolhydraten als maïzena om de bloedsuikerspiegels te stabiliseren en het vermijden van overmatige inspanning om hartfalen te voorkomen. Na de ontrafeling van het ziektemechanisme hebben we dus ook een behandeling ontwikkeld die met succes is toegepast."

Neonatale screening

Nu bekend is hoe de ziekte ontstaat en er goede mogelijkheden voor behandeling zijn, komt de vraag naar voren of vroege opsporing zinvol is. Bij een deel van de patiënten gaat het immers om een levensbedreigende ziekte en enkele patiënten zijn daadwerkelijk overleden aan hartfalen. Lefeber: “Vroege opsporing is mogelijk, want we hebben al een defect in het enzym PGM1 kunnen vaststellen op de bloedspotkaartjes die bij de hielprikscreening worden gebruikt. De huidige neonatale screening is dus in principe uit te breiden met een screening op PGM1-deficiëntie. Zo’n vroege diagnose maakt behandeling mogelijk voordat de ziektesymptomen zich openbaren.”

Februari 2014 persbericht Radboudumc.

Aanvulling voor diëtisten door Coby Wijnen, diëtist (netwerk Diëtisten voor Spierziekten):

De effecten van suppletie met galactose werd eerst getest bij een gezonde vrijwilliger. Vervolgens werd bij 6 deelnemers in het onderzoek galactose gesuppleerd in een dosering van 0,5 tot 1,0 gram galactose per kilogram lichaamsgewicht per dag. De galactose werd opgelost in water verdeeld over 3 tot 6 doses per dag, afhankelijk van de voorkeur van de deelnemer.

Enkele van de gevolgen van de verstoorde glucosestofwisseling zijn hypoglykemie, toename van de melkzuurconcentratie en inspanningsintolerantie. Na gebruik van glucose via de voeding stijgt het glucose-6-fosfaat dat niet kan worden omgezet tot glycogeen. Daardoor wordt een deel omgezet tot lactaat en vetzuurproductie. Tijdens vasten kan het glycogeen uit de lever niet via glucose-6-fosfaat worden omgezet tot glucose, waardoor hypoglykemie kan ontstaan. Skeletspieren hebben niet het vermogen om snel glycogeen te gebruiken voor de anaerobe productie van energie waardoor inspanningsintolerantie ontstaat met mogelijk rode urine. Deze kenmerken worden ook gezien bij glycogeenstapelingsziekte 1a, waarbij er sprake is van een stoornis in het glucose-6-fosfatase in de lever. Het gebruik van complexe koolhydraten in de voeding draagt bij aan het stabiliseren van de bloedglucosespiegels.

Uit het onderzoek bleek dat suppletie met galactose de gezondheidstoestand kan verbeteren. De mate waarin is niet systematisch onderzocht. Daarvoor is vervolg onderzoek nodig.

Bron: Tegtmeijer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. N Engl J Med 2014; 370: 533-42.