

Glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie

Auteur: F. Herrewegen

Datum: juli 2019

Inleiding

Glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie is een X-chromosoom gebonden aandoening die zich manifesteert als een acute hemolytische anemie.

In een stabiele fase is er geen anemie en zijn er klinisch en in het laboratorium ook geen tekenen van hemolyse. Door de X-gebonden overerving komt een deficiëntie voornamelijk tot uiting bij mannen. Er zijn echter ook vrouwen met hemolyse: zij zijn homozygoot of heterozygoot met een hoog percentage G6PD deficiënte rode bloedcellen (ongunstige lyonisatie).

De ziekte komt vooral voor bij mensen met een Mediterrane, Afrikaanse of Aziatische afkomst of mensen die oorspronkelijk uit het Midden Oosten komen.

Ongeveer 7.5% van de wereldbevolking heeft een mutatie in het gen voor G6PD (Xq28). Er zijn meer dan 190 mutaties bekend. Omdat G6PD deficiëntie deels beschermt tegen lethale cerebrale malaria komt het defect door natuurlijke selectie voornamelijk voor in (voormalig) malariagebieden. Onder de Noord Europese bevolking is G6PD-deficiëntie zeldzaam (incidentie < 0.1%). Gebaseerd op de mate van instabiliteit van G6PD onderscheidt de WHO vier vormen van G6PD deficiëntie. Dit onderscheid is van geringe praktische betekenis. Er kan beter onderscheid worden gemaakt tussen chronische (zeldzaam) en acute anemie.

Tabel 1: Indeling G6PD deficiëntie

WHO indeling	Angelsaksische literatuur	Mate van deficiëntie	Kliniek
Klasse 1		Ernstige enzymdeficiëntie	Congenitale, chronische niet sferocytische hemolytische anemie, soms in combinatie met een immuundeficiëntie. Komt sporadisch voor.
Klasse 2	Mediterrane variant	Ernstige enzymdeficiëntie	Klinisch meest opvallend. Meest voorkomend. Ernstige acute hemolyse bij infectie of medicatie
Klasse 3	b.v. G6PD A-	G6PD act 10-50% van normaal	Milde kliniek, soms perioden van acute hemolyse
Klasse 4	b.v. G6PD B/ A +	60 tot 150%	Geen klinische relevantie

Pathofysiologie

G6PD speelt een essentiële rol in het glutathion en peroxiredoxine systeem, dat lichaamscellen beschermt tegen de schadelijke effecten van zuurstofradicalen. Gereduceerd glutathion en peroxiredoxine kunnen zuurstofradicalen in de cel neutraliseren en worden in dit proces zelf geoxideerd. Om terug te komen in de gereduceerde staat is NADPH nodig, dat gevormd wordt in een door G6PD gekatalyseerde reactie.

Zonder voldoende G6PD activiteit ontstaat er een tekort aan reductie equivalenten en wordt de erythrocyt niet beschermd tegen zuurstofradicalen. In rode bloedcellen is G6PD essentieel voor de productie van NADPH en daarmee onmisbaar als bron voor het reducerend vermogen van het glutathionsysteem. (Figuur 1) In de meeste weefsels wordt versneld verlies aan activiteit van instabiel G6PD gecompenseerd door continue synthese. Rode cellen zijn echter kernloos en hebben geen eiwitsynthese. De erythrocyten met een instabiel G6PD verliezen hun reducerende vermogen veel sneller dan gebruikelijk. De deficiënte cellen zijn dus onvoldoende beschermd tegen oxidatieve stress en hierdoor gevoelig voor hemolyse uitgelokt door verhoogde oxidatieve stress, onder andere door medicatie en na het eten van tuinbonen (tabel 2). Chronische hemolyse is zeldzaam.

De hemolyse eindigt vaak spontaan door compenserende aanmaak van reticulocyten- met relatief nog hoge G6PD activiteit en omdat de uitlokkende factor verdwijnt.

Klinische verschijnselen

Kinderen met een G6PD deficiëntie hebben in het dagelijks leven geen klachten. In de neonatale periode kan een G6PD deficiëntie direct postpartum of enige dagen na de geboorte aan het licht komen. Er is dan sprake van een icterus neonatorum. De icterus presenteert zich niet altijd met een anemie.

Tijdens infectie, na het gebruiken van medicijnen die verhoogde oxidatieve stress geven voor de bloedcellen of na het eten van tuinbonen, kunnen de volgende klachten ontstaan: in enkele dagen ontstaan van geelzucht, bleekheid, vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie. Vragen naar een doorgemaakte infectie, dieet (tuinbonen) of gebruik van medicatie is belangrijk. Bij lichamelijk onderzoek wordt een icterisch, bleek kind gezien en is controle van vitale functies belangrijk. Uitgebreid lichamelijk onderzoek geeft geen afwijkingen, zoals bijvoorbeeld een (hepato)splenomegalie.

Ernstige hemolyse als gevolg van G6PD deficiëntie kan zich manifesteren als methemoglobinemie, wat kan leiden tot secundaire weefsel hypoxie. Dit is een zeldzame complicatie die wordt beschreven in een aantal case-reports.

Zie voor een lijst van geneesmiddelen die hemolyse kunnen veroorzaken bij G6PD het handboek *Commentaren Medicatiebewaking*, versie 2016-2017, hoofdstuk G6PD (naar tabel 2).

Diagnostiek

Bij een verdenking op G6PD deficiëntie wordt de volgende diagnostiek gedaan: Hb, Ht, MCV (meestal normocytair), reticulocyten (verhoogd), LDH (verhoogd), ongeconjugeerde bilirubine (verhoogd), bij een lft >3 mnd ook haptoglobine (verlaagd).

Bij een verdenking op een acute hemolytische crisis op basis van G6PD deficiëntie is het essentieel om voorafgaande aan een bloedtransfusie bloed af te nemen (5 ml EDTA bloed) voor het bepalen van G6PD-activiteit (evt sanquinformulier 10:

<https://www.sanquin.org/binaries/content/assets/diagnostic-tests/formulieren/immunodiagnostiek-10.pdf>.)

Een ander erythrocytair enzym (meestal pyruvaatkinase) wordt eveneens bepaald om te corrigeren voor hoge enzymactiviteit van jonge rode bloedcellen. In een periode zonder crisis wordt dezelfde diagnostiek verricht, maar zullen er geen tekenen van hemolyse zijn. In de regel moet er na een erythrocytentransfusie 3 maanden worden gewacht voor bepaling van G6PD activiteit. In uitzonderlijke gevallen kan DNA of flowcytometer onderzoek worden ingezet, ook na transfusie.

G6PD-activiteit kan direct na de geboorte ook uit navelstrengbloed bepaald worden, wanneer al bekend is dat de moeder draagster is.

Therapie

Er is geen curatieve therapie voor G6PD deficiëntie.

In acute situatie is het beleid gericht op cardio- en respiratoir stabiliseren van de patiënt (volgens APLS richtlijnen) en zo nodig, na afname diagnostiek en afhankelijk van kliniek het geven van een erythrocytentransfusie (zo nodig in een levensbedreigende situatie een transfusie met niet gematched 0 negatief bloed).

Na het stellen van de diagnose is preventie van een hemolytische crisis belangrijk. Uitleg van de lijst van oxiderende medicatie en (voedings)middelen (tabel 2) en doorgeven van de diagnose aan plaatselijke apotheker zijn belangrijke peilers van de behandeling. Daarnaast is het belangrijk om kind en ouders uit te leggen wat tekenen van hemolyse zijn en te adviseren hoe te handelen bij (verdenking op) acute hemolyse.

Zie voor een lijst van geneesmiddelen die hemolyse kunnen veroorzaken bij G6PD het handboek *Commentaren Medicatiebewaking*, versie 2016-2017, hoofdstuk G6PD (tabel 2)

Valkuilen:

-G6PD deficiëntie is zeldzaam bij mensen oorspronkelijk afkomstig uit Noord Europa.

Bij kinderen/volwassenen oorspronkelijk afkomstig uit het Midden Oosten, Mediterrane gebieden en Afrika komt het regelmatig voor.

-In een stabiele fase zijn er geen tekenen van anemie of hemolyse bij het grootste gedeelte van de patiënten met een G6PD deficiëntie (alleen bij het zeldzame type, WHO indeling klasse 1, zie tabel 1).

- Ernstige hemolyse als gevolg van G6PD deficiëntie kan zich manifesteren als methemoglobinemie, wat kan leiden tot secundaire weefsel hypoxie. Dit is een zeldzame complicatie die wordt beschreven in een aantal case-reports.

-De diagnostiek wordt vertroebeld door fysiologisch hoge waarden van G6PD in de reticulocyt. Bij een compensatoir hoog aantal reticulocyten na hemolyse kan de diagnose gemist worden als slechts de G6PD activiteit wordt bepaald zonder ook een referentie-enzym mee te bepalen.

-Aanstaande moeders heterozygoot voor G6PD deficiëntie, draagsters, kunnen zwanger zijn van een G6PD deficiënte zoon. Hen wordt aanbevolen zich te houden aan de lijst met gecontraïndiceerde geneesmiddelen en geen tuinbonen te eten. Na de geboorte kan G6PD-activiteit bepaald worden uit navelstrenbloed.

Literatuur

Luzzatto, L. Seneca, E. G6PD deficiency: a classical example of pharmacogenetics with ongoing clinical implications. *Br J Haematol*, 2014; 164:469-480

van, Zwieter R., Verhoeven, A. J., and Roos, D. Inborn defects in the anti-oxidant systems of human red blood cells. *Free Radic Biol Med*. 2014, 67:377-386

Koralkova, P. van Solinge, WW. Van Wijk, R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia – pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *Int J Lab Hematol* 2014, 36(3): 388-397

Beutler, E. Glucose -6-Phosphate Dehydrogenase deficiency: a historical perspective *Blood*, 2008, 111, 16-24

Dors, N, Rodrigues Pereira R, van Zwieten R, Fijnvandraat, K en Peters, M
Glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie: klinische presentatie en uitlokkende factoren *Ned Tijdschr Genees* 2008, 12, 1029-1033

Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010 Sep 1;33(9):713-726

Schuurman M, van Waardenburg D, Da Costa J, Niemarkt H, Leroy P. Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava beans ingestion in glucose-6-phosphatase dehydrogenase deficiency – case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2009 168: 779-782

Website: www.g6pd.org

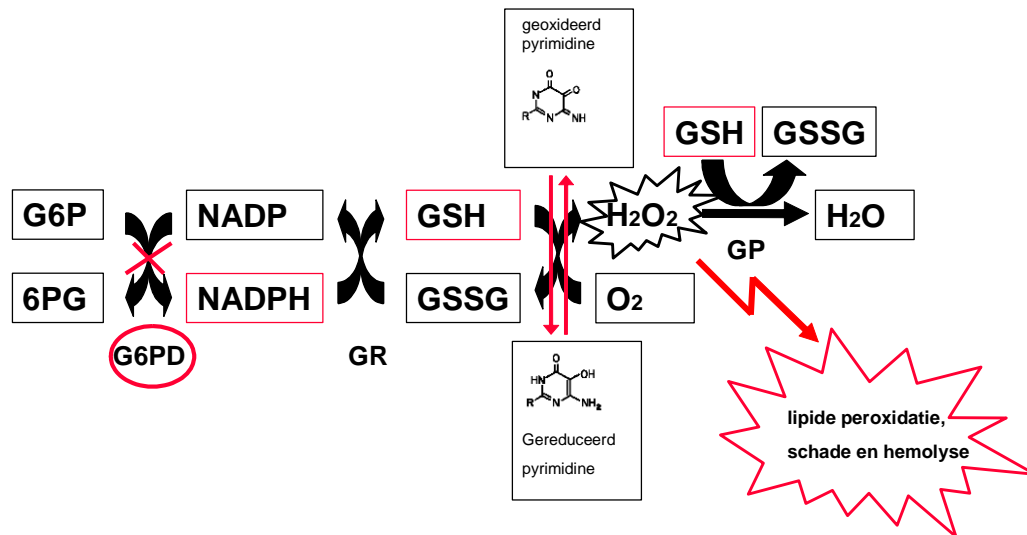
Keywords:

G6PD deficiëntie, acute hemolytische anemie, favisme, tuinboon, oxidatieve stress, medicatie

Figuur 1: Pathofysiologie G6PD deficiëntie

Favisme

mechanisme van hemolyse door sterk reducerende fava pyrimidines (iso-uramil and divicine)



Door aanwezigheid van pyrimidines afkomstig van tuinbonen ontstaat een cyclus van oxidatie en reductie in de erythrocyten waarbij GSH wordt gebruikt en waterstofperoxide wordt gevormd. Bij G6PD deficiëntie kan er bij de omzetting van glucose-6 fosfaat (G6P) naar 6 fosfo-gluconaat (6PG) onvoldoende NADPH worden gemaakt om voldoende GSH te regenereren in de door glutathion reductase (GR) gekataliseerde reactie. Er is dan te weinig GSH om in de glutathion peroxidase (GP) gemedieerde reactie de gevormde peroxiden onschadelijk te maken. De overmaat aan peroxiden veroorzaakt schade aan de cellen en leidt tot hemolyse.

Tabel 2: G6PD handboek Commentaren Medicatiebewaking, versie 2016-2017 hoofdstuk G6PD

(Genees)middelen te vermijden bij (bepaalde vormen van) G6PD-deficiëntie		
Soort (genees)middel	Te vermijden bij <u>alle</u> vormen van G6PD-deficiëntie	Te vermijden bij G6PD-deficiëntie met chronische niet-sferocyttaire hemolytische anemie In therapeutische dosering toepasbaar bij G6PD-deficiëntie, <u>zonder</u> chronische hemolyse
anti-malaria	primaquine ^I	chloroquine hydroxychloroquine kinine
analgetica/antipyretica	fenazopyridine ^I	acetylsalicylzuur paracetamol
antibacteriële geneesmiddelen	chinolonen ciprofloxacin levofloxacin moxifloxacin norfloxacin ofloxacin pipemidinezuur co-trimoxazol (= sulfamethoxazol + trimethoprim) dapson nitrofurantoïne zilversulfadiazine ^{II}	sulfasalazine
overige	methylthionine (= methyleenblauw) rasburicase tolonium ^I tuinbonen ^{III}	ascorbinezuur chlooramfenicol ^{II} fytomenadion (vitamine K) glibenclamide

		hydrokinine isoniazide isosorbidedinitraat ^{II}
<p>I <i>Niet in Nederland geregistreerd.</i></p> <p>II <i>Zie <u>Toelichting</u> hierna.</i></p> <p>III <i>Consumptie van tuinbonen kan bij sommige vormen van G6PD-deficiëntie ernstige hemolyse veroorzaken.</i></p>		

Toelichting

Voor de meeste in de tabel genoemde (genees)middelen geldt de contra-indicatie alleen voor systemische toepassing van het betreffende middel. Uitzonderingen zijn:

- Chlooramfenicol oogdruppels en oogzalf zijn gecontra-indiceerd bij alle vormen van G6PD-deficiëntie vanwege potentiële visusproblemen door mogelijk vroegtijdige ontwikkeling van cataract. Systemisch gebruik van chlooramfenicol is alleen bij klasse I G6PD-deficiëntie gecontra-indiceerd.
- Isosorbidedinitraat rectale zalf, vanwege aanzienlijke systemische resorptie.
- Zilversulfadiazine crème. Een G6PD-deficiënte patiënt (G6PD-activiteit van 10%) met brandwonden over 35% van zijn lichaamsoppervlak ontwikkelde acute hemolytische anemie na behandeling met 1% zilversulfadiazine crème gedurende 4 dagen.