

Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie: klinische presentatie en uitlokkende factoren

N.Dors, R.Rodrigues Pereira, R.van Zwieten, K.Fijnvandraat en M.Peters

Dames en Heren,

Glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD)-deficiëntie is een geslachtsgebonden recessief overervende aandoening die zich manifesteert als acute hemolytische anemie. Door de enzymdeficiëntie is de erythrocyt onvoldoende beschermd tegen oxidatieve stress en kan hemolyse worden uitgelokt door infectie, oxiderende medicatie, chemicaliën of voedingsstoffen. De ziekte komt vooral voor bij mensen van mediterrane, Afrikaanse of Aziatische afkomst of bij mensen die oorspronkelijk uit het Midden-Oosten komen. Door immigratie is er in Nederland een toename van patiënten met G6PD-deficiëntie. Daarom is het van belang dat Nederlandse artsen alert zijn op deze aandoening en deze tijdig diagnosticeren en adequaat behandelen.

De behandeling bestaat uit het voorkómen van hemolyse door het vermijden van oxiderende medicatie en chemicaliën. Daarnaast zijn ondersteunende maatregelen nodig bij episoden van hemolyse. De lijst met gecontra-indiceerde medicatie en chemicaliën is recent aangepast.¹⁻⁷ Deze lijst is gebaseerd op de internationale medicatielijst en aangepast aan de Nederlandse situatie in overleg met vertegenwoordigers van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), Health Base en Sanquin Diagnostiek. Voor een goede kwaliteit van zorg is het van belang dat deze lijst uniform toegepast wordt.

In deze klinische les zullen wij aan de hand van 3 casussen de pathofysiologie, de epidemiologie en de behandeling van G6PD-deficiëntie bespreken.

Patiënt A, een 3 dagen oud meisje, dat thuis is geboren, wordt in toenemende mate icterisch. De familieanamnese van de niet-consanguïene Iraanse ouders vermeldt G6PD-deficiëntie bij een neef van moeder en perinatale sterfte bij icterus van 6 kinderen van moeders moeder. Vader is icterisch geweest op de leeftijd van 11 jaar, waarvoor destijds geen oorzaak gevonden werd.

Bij lichamelijk onderzoek wordt een icterische neonaat gezien met een goede circulatie, zonder verdere afwijkingen. Tijdens de eerste opvang ontstaan er convulsies en wordt patiënte geïntubeerd vanwege respiratoire insufficiëntie. De werkdiagnose is 'acute bilirubine-encefalopathie'. Bij aanvullend onderzoek worden de volgende waarden gevonden (referentiewaarden tussen haakjes): hemoglobine: 13,1 mmol/l (11-13,5 mmol/l); hematocriet: 0,59 (0,34-0,45); 'mean corpuscular volume' (MCV): 105,7 fl (80-94 fl); reticulocyten: 32‰ (0-20‰); lactaatdehydrogenase (LDH): 520 U/l (< 765 U/l); bilirubine totaal: 858 µmol/l (fototherapiegrens: > 340 µmol/l), geconjugeerde bilirubine: 25 µmol/l (< 7 µmol/l); bloedgroep B: positief; en directe antiglobulinetest (coombs-test): negatief. Er zijn geen aanwijzingen voor hemoglobinopathie en een MRI van het cerebrum toont geen afwijkingen.

De behandeling vindt plaats met anticonvulsiva, fototherapie en een wisseltransfusie. Bij aanvullend onderzoek wordt een ernstig verlaagde G6PD-waarde gevonden van 0,1 U/g Hb (5,0-7,1 U/g Hb). Vader heeft een verlaagde G6PD; moeder heeft waarden binnen de referentiewaarden. Samenvattend is er sprake van een ongeconjugeerde hyperbilirubinemie, zonder aanwijzingen voor manifeste hemolyse, ten gevolge van G6PD-deficiëntie.

Patiënt B, een 10-jarige Kaapverdiaanse jongen, wordt opgenomen in een ziekenhuis. Sinds 3 dagen heeft hij koorts, algehele malaise, buikpijn, icterus en donkere urine. De voorgeschiedenis vermeldt neonatale hyperbilirubinemie bij ABO-antagonisme, waarvoor fototherapie gegeven werd. Op 8-jarige leeftijd had hij passagère icterus en koorts bij een serologisch bevestigde hepatitis A-infectie. In de familie komen geen bloedziekten voor.

Bij lichamelijk onderzoek zien wij een matig zieke, bleke, icterische jongen met een goede circulatie en met koorts (39,5°C). Behalve ejectiegeruis, dat wijst op een systolische soufflé, toont het lichamelijk onderzoek geen afwijkingen. Bloedonderzoek toont de volgende waarden: hemoglobine: 3,2 mmol/l; hematocriet: 0,16; MCV: 89 fl; trombocyten: $328 \times 10^9/l$ (150-450 $\times 10^9/l$); leukocyten: $25,5 \times 10^9/l$ (4,0-10,0 $\times 10^9/l$); reticulocyten: $139 \times 10^9/l$; C-reactieve proteïne: 40 mg/l (< 10 mg/l); bilirubine totaal: 168 µmol/l (< 30 µmol/l); en LDH: > 4000 U/l. De directe antiglobulinetest is negatief en onderzoek naar hemoglobinopathie is normaal. De bloedkweek blijft steriel. Samenvattend:

Emma Kinderziekenhuis AMC, Postbus 22.660, 1100 DD Amsterdam.
Mw.N.Dors, kinderarts; mw.dr.K.Fijnvandraat en mw.dr.M.Peters, kinderhematologen.

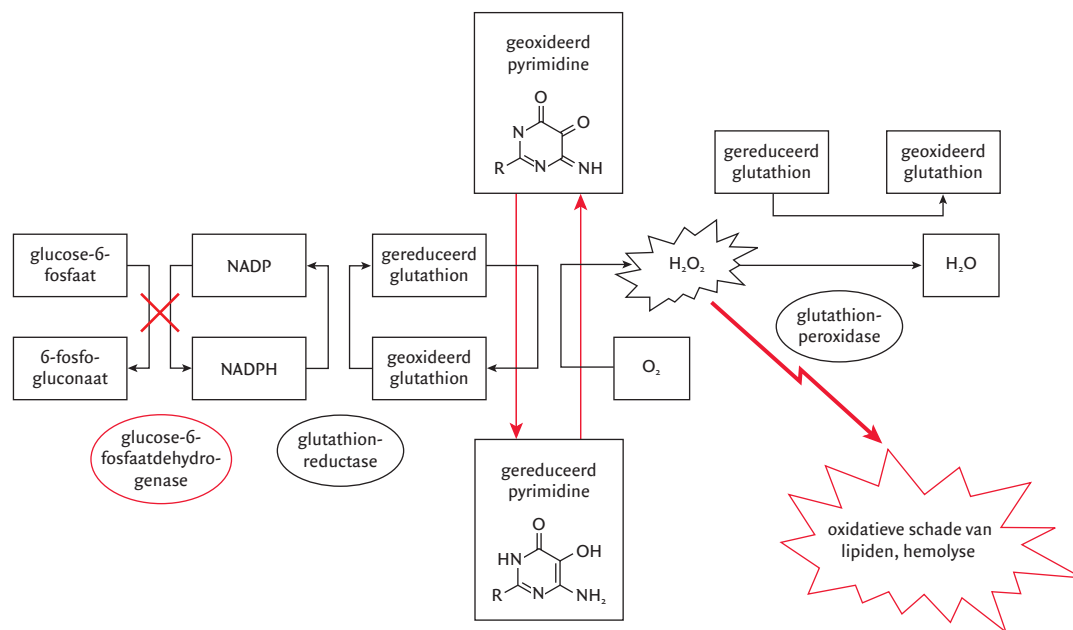
Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Kindergeneeskunde, Rotterdam.

Hr.dr.R.Rodrigues Pereira, kinderarts.

Stichting Sanquin Bloedvoorziening, divisie Diagnostiek, Amsterdam.

Hr.R.van Zwieten, hoofdanalist.

Correspondentieadres: mw.N.Dors (n.dors@amc.uva.nl).



FIGUUR 1. Schematisch overzicht van het glutathionproces in de erythrocyt. Gezonde erythrocyten beschikken over een overmaat aan gereduceerd glutathion (GSH). GSH beschermt de cel via glutathionperoxidase tegen oxidatieve stress door het opruimen van vrije zuurstofradicalen zodat wordt voorkomen dat er een overmaat aan peroxide ontstaat. Bij dit proces wordt GSH geoxideerd tot geoxideerd glutathion (GSSG). Om te zorgen dat er voldoende GSH aanwezig is, wordt GSSG hergebruikt en weer omgezet in GSH. Voor deze omzetting is nicotinamide-adeninedinucleotidefosfaat (NADPH) nodig. Bij de vorming van NADPH is de katalyserende rol van glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) van essentieel belang. Een G6PD-deficiëntie leidt bij oxidatieve stress tot een tekort aan reducerend vermogen in de cel, waardoor er hoge concentraties peroxide ontstaan. De overmaat hieraan veroorzaakt schade aan de cellen en leidt tot hemolyse.

patiënt heeft een infectie van onduidelijke origine met een coombsnegatieve, normocyttaire, hemolytische anemie. De behandeling bestaat uit een erythrocytentransfusie. Drie maanden na de bloedtransfusie wordt onderzoek naar G6PD verricht, waaruit blijkt dat de G6PD-activiteit sterk verlaagd is (0,1 U/g Hb).

Patiënt C is een 2-jarig jongetje van Marokkaanse afkomst. Hij wordt opgenomen op de afdeling Intensive Care voor Kinderen in verband met dreigende circulatoire en respiratoire insufficiëntie. Gedurende 1 dag is hij steeds bleker geworden en tachypnoïsch. Hij heeft recent geen infectie doorgemaakt. Hij gebruikt geen medicijnen. Bij specifieke navraag blijkt dat hij een onbekende bonensoort heeft gegeten.

Bij lichamelijk onderzoek wordt een bleke, niet-icterische jongen gezien met tachycardie en tachypneu. Er zijn geen andere afwijkingen bij lichamelijk onderzoek. Aanvullend onderzoek toont een hemoglobine van 2,4 mmol/l, een MCV van 85 fl en een sterk verhoogd reticulocytengetal van 19% met een normaal aantal leukocyten en trombocyten. De directe antiglobulinetest is negatief. De LDH-waarde is

met 2399 U/l eveneens sterk verhoogd. De haptoglobine-concentratie bedraagt < 0,2 g/l (> 0,3 g/l) en de totaalbilirubine waarde is sterk verhoogd: 85 µmol/l (< 30 µmol/l). De werkhypothese is een coombsnegatieve, normocyttaire hemolytische anemie ten gevolge van G6PD-deficiëntie, uitgelokt door tuinbonen. Dit wordt bevestigd met aanvullend onderzoek: de G6PD-activiteit is verlaagd en bedraagt 1,8 U/g Hb. De behandeling bestaat uit een erythrocytentransfusie.

Bovenstaande ziektegeschiedenissen illustreren de variatie in de presentatie en de uitlokkende factoren van G6PD-deficiëntie. Een G6PD-deficiëntie kan leiden tot neonatale hyperbilirubinemie, zoals bij patiënt A.^{2 5 8 9} Dit wordt veroorzaakt door een combinatie van verkorte levensduur van de erythrocyt bij G6PD-deficiëntie en een verminderde afbraak van bilirubine door de lever.^{8 9}

Diagnostiek. De diagnose 'G6PD-deficiëntie' wordt in het algemeen gesteld na een episode van hemolyse, uitgelokt door gebruik van chemicaliën of infectie, zoals bij patiënt B en C is beschreven. Hemolyse kan na 1-3 dagen na het gebruik van medicatie of voedsel ontstaan. Meestal eindigt de

TABEL 1. Indeling van glucose-6-fosfaatdehydrogenase(G6PD)-deficiënties volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

WHO-klasse	Angelsaksische literatuur	mate van deficiëntie	prevalentie	kliniek
1		ernstige	zeldzaam	congenitale hemolytische anemie
2	mediterrane variant	ernstige	meest voorkomende vorm	ernstige hemolyse bij infectie of medicatie
3	G6PD A –	G6PD-activiteit 10-50% van normaal		geringe verschijnselen
4	G6PD B/A +	60-150%		nagenoeg geen
5		> 150%		nagenoeg geen

TABEL 2. Weergave van de in 2007 aangepaste lijst met geheel of gedeeltelijk gecontra-indiceerde (genees)middelen. Deze lijst is gebaseerd op de internationale medicatielijst,¹³ en aangepast aan de Nederlandse situatie in overleg met vertegenwoordigers van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), Health Base en Sanquin Diagnostiek

absoluut gecontra-indiceerd (bij alle vormen van G6PD-deficiëntie)		meestal veilig in therapeutische doseringen (uitsluitend in G6PD-deficiëntieklasse 2-4)	
antibiotica	overig	antibiotica	analgetica/anti-inflammatoir
dapson	chlooramfenicol†	chlooramfenicol	acetylsalicylzuur
furazolidon*	isosorbidenitraat	isoniazide	p-aminosalicylzuur*
nalidixinezuur*	glibenclamide	pyrimethamine	colchicine
nitrofurantoïne	rasburicase	sulfadiazine*	antazoline*
sulfacetamide*	succimer	sulfafurazol*	ascorbinezuur
sulfanilamide*	henna‡	sulfaguandine*	fenazon
sulfapyridine*	methyleenblauw§ (methylothionine)	sulfamethizol	fenylbutazon
sulfasalazine	naftaleen	sulfamethoxazol	paracetamol
antimalaria	tolonium*	sulfametrol	tiaprofeenzuur
primaquine	tuinbonen¶	sulfamethoxy-pyridazine*	difenhydramine
tafenoquine*	wonderolie‡	trimethoprim	overig
analgetica		antimalaria	aminobenzoëzuur
fenazopyridine*		chloroquine/ hydrochloroquine	fenytoïne
		kinine/hydrokinine	fytomenadion
		proguanil	kinidine
			levodopa
			probenecide*
			procaïnamide
			pyrimethamine
			trihexyfenidyl
			vitamine K

G6PD = glucose-6-fosfaatdehydrogenase.
 *Niet in Nederland in de handel.
 †Oogdruppels.
 ‡Gebruik van henna en wonderolie wordt incidenteel in verband gebracht met hemolyse bij een G6PD-deficiëntie.
 §Hoewel geen geneesmiddel, moet men voorzichtig zijn met het gebruik van methyleenblauw bij onderzoek naar de doorgankelijkheid van eileiders tijdens laparoscopie.
 ||Onder andere in mottenballen.
 ¶Consumptie van tuinbonen kan bij sommige vormen van G6PD-deficiëntie ernstige hemolyse veroorzaken.

hemolyse spontaan, omdat de uitlokkende factor verdwijnt en een compenserende aanmaak van reticulocyten met een relatief hoge G6PD-activiteit op gang komt. Wanneer de G6PD-activiteit wordt bepaald, wordt tevens de activiteit van een ander erythrocytair enzym meegenomen, zodat gecorrigeerd kan worden voor fysiologisch hoge enzymactiviteit van jonge rode cellen. Het wordt aanbevolen na een bloedtransfusie de bloedafname voor de bepaling van G6PD 3 maanden uit te stellen om foutief verhoogde waarden door bijmenging van donorerythrocyten te vermijden.

Rol van G6PD. G6PD speelt een essentiële rol in het glutathionstelsel dat lichaamscellen beschermt tegen de schadelijke effecten van zuurstofradicalen (peroxiden). Gereduceerd glutathion (GSH) kan peroxiden in de cel neutraliseren tot water en wordt zelf geoxideerd tot geoxideerd glutathion (GSSG). Dit wordt voor hergebruik omgezet in GSH. Hier is nicotinamide-adeninedinucleotidefosfaat (NADPH) voor nodig. NADPH wordt gevormd bij een door G6PD gekatalyseerde reactie (figuur 1). In de meeste weefsels wordt versneld verlies van activiteit van G6PD gecompenseerd door continue synthese van nieuw G6PD. Rode cellen zijn kernloos, hebben geen eiwitsynthese en verliezen hun reducerende vermogen sneller dan gebruikelijk is. De erythrocyten bij G6PD-deficiëntie zijn onvoldoende beschermd tegen oxidatieve stress en hierdoor wordt een hemolytische anemische crisis uitgelokt in situaties van verhoogde oxidatieve stress. De chronische hemolyserende vorm is zeldzaam.

Epidemiologie van G6PD-deficiëntie. Ongeveer 7,5% van de wereldbevolking heeft een mutatie in het gen voor G6PD.⁶ Het defect komt door selectiedruk voornamelijk voor in (voormalige) malariagebieden, omdat malariaparasieten zich in G6PD-deficiënte erythrocyten moeilijker kunnen vermenigvuldigen. Onder de Noord-Europese bevolking is G6PD-deficiëntie zeldzaam (incidentie 0,1%). Wereldwijd zijn er meer dan 200 miljoen mensen met een G6PD-deficiëntie.^{2 3 10} Het enzym wordt gecodeerd op het X-chromosoom (Xq28). Er zijn meer dan 130 mutaties bekend, alle met verschillende klinische expressie. Door de X-gebonden overerving komt een deficiëntie voornamelijk tot uiting bij mannen (hemizygoot). Er zijn echter ook vrouwen met acute hemolyse: zij zijn homozygoot of heterozygoot met extreme lyonisatie, waarbij één van beide X-chromosomen is geïnactiveerd.^{11 12} Voor draagsters met een laag G6PD-gehalte gelden dezelfde beperkingen in het gebruik van medicatie en voeding als voor mannen.¹²

De Wereldgezondheidsorganisatie onderscheidt 5 klassen van G6PD-afwijkingen, afhankelijk van het G6PD-gehalte en het klinische beeld (tabel 1). Van klinisch belang is het onderscheid tussen de zeer zeldzame chronische niet-sferocyttaire hemolytische anemie en incidentele anemie als gevolg van uitlokkende factoren. Een totale deficiëntie van G6PD is niet met het leven verenigbaar.



FIGUUR 2. Tuinbonen en henna bevatten een grote hoeveelheid oxiderende stoffen en kunnen in het geval van een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie hemolyse veroorzaken.

Beleid bij G6PD-deficiëntie. Het beleid bij een patiënt met G6PD-deficiëntie bestaat voornamelijk uit preventie van acute hemolyse door het vermijden van oxiderende medicatie en chemicaliën. Door patiënt, ouders, huisarts en apotheker adequaat voor te lichten over te vermijden medicatie en chemicaliën kan acute hemolyse worden voorkomen. De te vermijden middelen van de lijst uit 2007 staan vermeld in tabel 2, waarin medicatie die in Nederland of in omringende landen verkrijgbaar is, opgenomen is. De Nederlandse lijst is gebaseerd op een internationale lijst met te vermijden middelen die recent is gepubliceerd.¹³ De basis voor deze lijsten is gelegen in herhaalde gevalbeschrijvingen.^{2 3} Eenmalige gevalbeschrijvingen of gelegde verbanden die uitsluitend berusten op in-vitro-observaties worden niet klinisch relevant geacht.^{6 7} Aanvankelijk werd het optreden van acute hemolyse ten onrechte toegeschreven aan sommige geneesmiddelen, zoals paracetamol, sommige antibiotica of vitamine K. Bij nadere analyse bleek de hemolyse uitgelokt te zijn door infectie en niet door deze geneesmiddelen.⁹ Met betrekking tot levensmiddelen is de tuinboon de bekendste uitlokkende factor voor acute hemolyse, met name bij de mediterrane variant (figuur 2). Deze overgevoeligheid voor tuinbonen wordt ook wel 'favisme' genoemd. Ook henna houdt verband met hemolyse, soms met dodelijke afloop.^{4 11 14-19} Henna is een kleurstof die al eeuwen wordt gebruikt in grote delen van de wereld. Een belangrijke ingrediënt is 2-hydroxy-1,4-naftoquinon, dat qua structuur lijkt op naftoquinon, dat ook in mottenballen aanwezig is, en eveneens sterk oxiderend is.

De behandeling bij acute hemolyse bestaat uit eliminatie van het uitlokkende agens, het geven van antibiotica bij infectie, circulatoire ondersteuning en zo nodig het toedienen

van erythrocytenconcentraat. Foliumzuursuppletie is alleen noodzakelijk bij patiënten met de chronisch hemolyserende vorm van G6PD-deficiëntie (klasse 1).

Dames en Heren, G6PD-deficiëntie is een aan het X-chromosoom gebonden erfelijke enzymdeficiëntie die zich voornamelijk bij mannen, maar ook bij vrouwen kan presenteren met icterus neonatorum of acute hemolyse. Uitlokkende factoren zijn infecties, medicatie of voedingsmiddelen. De prevalentie van G6PD-deficiëntie in Nederland is toegenomen door immigratie van bevolkingsgroepen uit gebieden waar G6PD-deficiëntie vaak voorkomt. Om patiënten met een G6PD-deficiëntie adequaat te kunnen behandelen en begeleiden is het belangrijk kennis te nemen van de recent aangepaste lijst met gecontra-indiceerde medicatie en voedingsmiddelen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 februari 2008

Literatuur

- 1 Bergh HM van den, Oostrom CG van, Peters M, Tamminga RYJ, redacteuren. Werkboek kinderhematologie. 2e dr. Amsterdam: VU uitgeverij; 2001.
- 2 Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994;84:3613-36.
- 3 Beutler E. Glucose 6 phosphate deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Collre,BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 603-21.
- 4 Kandil HH, al-Ghanem MM, Sarwat MA, al-Thallab FS. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) inducing haemolysis among G6PD-deficient newborns. A new clinical observation. *Ann Trop Paediatr*. 1996;16:287-91.
- 5 Valaes T. Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;349:58-76.
- 6 Özdemir H, Ciftçi M. In vitro effects of some drugs on human red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme activity. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2006;21:75-80.
- 7 Pronk-Admiraal CJ, Zwieten R van, Roos D. Molecular-genetisch onderzoek naar draagsterschap van glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994;138:1715-9.
- 8 Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol*. 2004;28:356-64.
- 9 Kaplan M, Waisman D, Mazor D, Hammerman C, Bader D, Abrahamov A, et al. Effect of vitamin K1 on glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonatal erythrocytes in vitro. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:218-20.
- 10 Galanello R, Cippolina MD, Carboni G, Perseu L, Barella S, Corrias A, et al. Hyperbilirubinemia, glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency and Gilbert's syndrome. *Europ J Pediatr*. 1999;158:914-6.
- 11 Dash S, Chhanhimi L, Chhakchhuak L, Zomawaia E. Screening for haemoglobinopathies and G6PD deficiency among the Mizos of Mizoram: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2005;48:17-8.
- 12 Smals AGH, Lustermaans FATH. Een volwassen vrouw met homozygote β -thalassemie en heterozygote G6PD-deficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1969;113:290-8.
- 13 Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood*. 2008;111:16-24.
- 14 Abdulla KA, Davidson NM. A woman who collapsed after painting her soles. *Lancet*. 1996;348:658.
- 15 Zinkham WH, Oski FA. Henna: a potential cause of oxidative hemolysis and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1996;97:707-9.
- 16 Kök AN, Ertekin MV, Ertekin V, Avci B. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) induced haemolytic anaemia in sibilings. *Int J Clin Pract*. 2004;58:530-2.
- 17 Ozsoylu S.Henna intoxication. *Lancet*. 1996;348:1173.
- 18 Raupp P, Hassan JA, Varughese M, Kristiansson B. Henna causes life threatening hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child*. 2001;85:411-2.
- 19 McMillan DC, Sarvate SD, Oatis jr JE, Jollow DJ. Role of oxidant stress in lawsone-induced hemolytic anemia. *Toxicol Sci*. 2004;82:647-55.

Abstract

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: clinical presentation and eliciting factors. – Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency, a hereditary X-linked disorder, is the most common enzymatic disorder of red blood cells in humans, affecting more than 200 million people worldwide. The prevalence is increasing in the Netherlands due to immigration of people from the Middle East and Africa. We present three different clinical manifestations of G6PD deficiency: neonatal jaundice, haemolysis provoked by infection and haemolysis caused by fava beans. The pathophysiology and treatment are discussed. Furthermore a recent update of chemicals which should be avoided in G6PD deficiency is provided. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:1029-33