

Aldolase B-deficiëntie / Hereditaire fructose-intolerantie (HFI)

Auteurs:

E.M.C. (Liesbeth) van der Ploeg, diëtist Maastricht UMC+

R.G. (Renske) Janssen-Regelink, diëtist Radboud UMC

Met dank aan Prof. Dr. M.C.G.J. (Martijn) Brouwers, internist Maastricht UMC+, en C. (Corrie) Timmer, MSc, diëtist Amsterdam UMC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

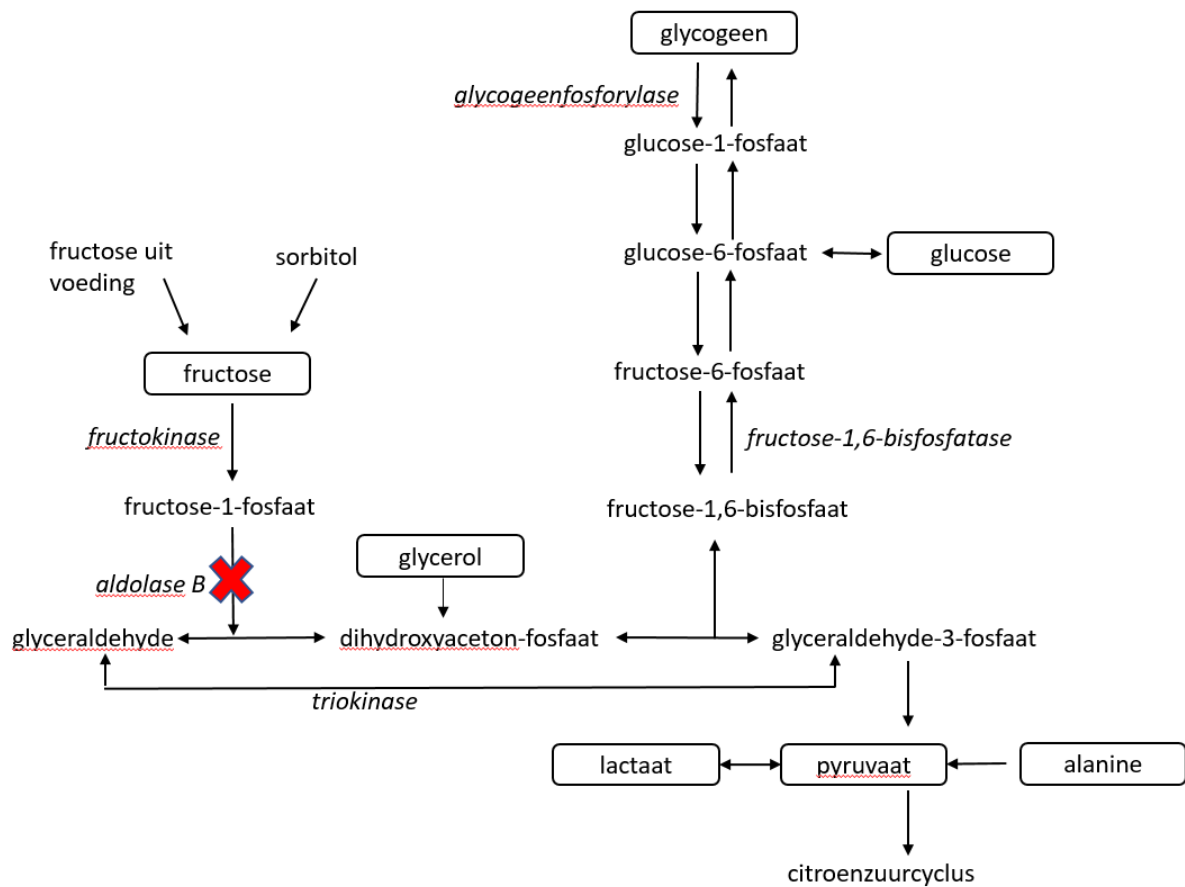
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over hereditaire fructose-intolerantie in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: E.J.T.M. (Elles) van der Louw, diëtist Erasmus MC, en Dr. J.B.C. (Hans) de Klerk, kinderarts Erasmus MC.

Datum: december 2022.

Disclaimer: de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

Aldolase B-deficiëntie / Hereditaire fructose-intolerantie (HFI)



Figuur 1. Schematische weergave van het fructosemetabolisme.

Uitleg figuur: Fructose-1-fosfaat wordt door aldolase B in de dunne darm-, lever- en niercel gesplitst in dihydroxy-aceton-fosfaat en glyceraldehyde (GAH). GAH wordt door het enzym tiokinase omgezet in glyceraldehyde-3-fosfaat dat weer wordt omgezet in pyruvaat en vervolgens energie levert in de citroenzuurcyclus. Bij aldolase B-deficiëntie stapelt fructose-1-fosfaat zich na inname van fructose op, met als gevolg een fosfaattekort, leidend tot blokkade van de gluconeogenese en glycogenolyse.

Samenvatting

Ziekte	Aldolase B-deficiëntie
Andere benamingen	Hereditaire Fructose-Intolerantie (HFI), Erfelijke Fructosemie, Fructose-1-fosfaat aldolasedeficiëntie, Fructose-1,6-bisfosfaat aldolase B-deficiëntie, ALDOB-deficiëntie
Enzym	Aldolase B (fructose-1,6-bisfosfaat aldolase)
Werking	Splitsing fructose-1-fosfaat in dihydroxy-aceton-fosfaat en glyceraldehyde
Prevalentie	1 : 20.000 in Europa (Orphanet)
Neonatale screening	Nee
Kliniek	Neonataal en bij acute intoxicatie: overgeven, buikpijn, lactaat acidose, hyperurikemie, hypoglykemie, acuut leverfalen, coma en zelfs overlijden. Bij chronisch te hoge fructose inname: groeiachterstand, lever- en nierfunctiestoornissen (1). De prognose van HFI is gunstig met een normale groei, intelligentie en levensverwachting. De incidentie van cariës is opvallend laag (Orphanet). Op de langere termijn vaker leververvetting, en mogelijk een verhoogd cardiovasculair risico (2, 3).
Dieet	Levenslang zeer sterk fructosebeperkt (1)
Medicatie	Zo nodig vitaminesuppletie (o.a. vitamine C en foliumzuur)

Ziektebeeld

Hereditaire fructose-intolerantie (HFI) is een autosomaal recessieve stofwisselingsziekte die wordt veroorzaakt door een deficiënte werking van het tweede enzym in het fructosemetabolisme, namelijk aldolase B. Aldolase B splitst fructose-1-fosfaat in dihydroxy-aceton-fosfaat en glyceraldehyde in de dunne darm, lever en nieren. De metabolieten dihydroxy-aceton-fosfaat en glyceraldehyde zijn van belang in de glycolyse en gluconeogenese. Door de hoge activiteit van het enzym fructokinase zal de inname van fructose leiden tot snelle accumulatie van fructose-1-fosfaat, waarbij fosfaat wordt weggevangen en er een fosfaattekort in de cellen ontstaat. Vervolgens ontstaat er een snelle glucosedaling omdat de gluconeogenese en de glycogenolyse door het fosfaattekort worden geblokkeerd. Een hoger verbruik en verminderde productie van ATP veroorzaakt een verhoogde productie van urinezuur, het vrijkomen van magnesium en een verminderde eiwitsynthese, met als gevolg lever- en nierfunctiestoornissen (4, 5).

Fructose-inname door patiënten met HFI heeft gevolgen in de organen die fructose metaboliseren: de dunne darm, lever en proximale tubuli van de nieren. De toxische gevolgen van fructose kunnen fataal zijn. In tegenstelling tot fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie is de vastentolerantie bij HFI

normaal, omdat zowel de gluconeogenese als de glycogenolyse ongestoord zijn als er geen fructose aanwezig is. Hypoglykemie treedt uitsluitend op na inname van fructose.

De diagnose wordt gesteld met behulp van DNA-diagnostiek. In het verleden werd gebruik gemaakt van intraveneuze fructosebelastingtesten of leverbiopten. Door het risico op complicaties worden deze testen niet meer toegepast. Veel mensen met HFI zijn niet officieel gediagnostiseerd. Een goede anamnese, zeker van de tijd rond de introductie van fruit en groente, en het mijden van fructose- en sacharosebevattende voedingsmiddelen kan een sterke aanwijzing zijn voor de diagnose.

Patiënten met HFI zijn volledig asymptomatisch tot de inname van fructose. De eerste klachten ontstaan pas als fructosebevattende voedingsmiddelen worden gegeten. Meestal is dit wanneer bij een zuigeling het eerste fruithapje wordt gegeven. Patiënten met HFI hebben een extreme afkeer van fruit, bepaalde groenten, en suikerbevattende voedingsmiddelen (4).

Fructosemalabsorptie (intestinale fructose-intolerantie) is een andere aandoening dan HFI. Dit is een relatief milde aandoening die leidt tot diarree (6).

Complicaties

De prognose is zeer goed als tijdig met een sterk fructosebeperkt dieet wordt gestart (4). Bij goede dieetrouw is er sprake van normale groei en ontwikkeling en een normale levensverwachting (5). Bij chronische fructose-inname treden groeiachterstand, leverziekten (steatose, fibrose, cirrose) en renale tubulaire disfunctie op (3). Ondanks een sterk fructosebeperkt dieet komt steatose vaak voor, en is de glucosetolerantie verminderd (2). Ook wordt een verhoogde systolische bloeddruk beschreven (3).

Behandeling

Farmacotherapie

Niet van toepassing.

Dieet

De behandeling van HFI is een levenslang sterk fructosebeperkt dieet. Hierbij moeten fructose en sacharose sterk worden beperkt. Sorbitol wordt in de lever omgezet in fructose en moet daarom ook worden beperkt (1).

Er zijn geen eenduidige richtlijnen over de hoeveelheid fructose die aanwezig mag zijn in de voeding van een HFI-patiënt (7). Hoeveelheden tussen 40 – 250 mg fructose/kg/dag worden genoemd (met als vergelijking een gemiddelde fructose-inname van 1 – 2 g/kg/dag in een westerse voeding) (8). Een

zeer sterk fructosebeperkt dieet bevat zo'n 1,5 gram fructose per dag (9). Een lager gehalte fructose is niet realistisch en niet nodig en zal leiden tot ernstige voedingsdeficiënties. Ter vergelijking: de gemiddelde fructose-inname in Nederland is 46 g/dag (10).

Behandeldoelen

- Voorkomen van acute gevolgen van fructose-inname (hypoglykemie, metabole acidose)
- Voorkomen van klachten die direct gerelateerd zijn aan een te hoge fructose-inname (buikkoliken, leverproblemen, nierproblemen)
- Zoveel mogelijk voorkomen van langetermijncomplicaties
- Goede voedingstoestand volgens de normen voor leeftijd en geslacht
- Voorkomen van voedingsdeficiënties bij de dieetrestricties (met extra aandacht voor vitamine C, foliumzuur en voedingsvezels)
- Optimaliseren van de kwaliteit van leven: leren omgaan met de dieetbeperkingen (verpakkingen leren lezen, alternatieven aandragen voor te vermijden producten en ingrediënten, etc.)

Het is niet duidelijk welke parameters kunnen worden gebruikt om de fructosetolerantie te bepalen. Buikkoliken en/of misselijkheid zijn zeker een teken van een te hoge fructose-inname, maar kan niet gebruikt worden om de (subjectieve) fructosetolerantie te bepalen.

Algemene dieetkenmerken

Energie

Aanbevelingen conform de meest recente nationale richtlijnen. Energie-inname wordt aangepast aan het gewichtsverloop en het activiteitsniveau. Door het mijden van fructose- en sacharosebevattende producten is er een grotere kans op inadequate energie-inname.

Eiwit

Aanbevelingen conform de meest recente nationale richtlijnen. In de praktijk zal de eiwitinname relatief hoog zijn omdat fructose- en sacharosebevattende producten gemeden worden.

Vet

Aanbevelingen conform de meest recente nationale richtlijnen. In de praktijk zal de vetinname relatief hoog zijn omdat fructose- en sacharosebevattende producten gemeden worden.

Koolhydraten

Aanbevelingen totale hoeveelheid koolhydraten conform de meest recente nationale richtlijnen. Fructose in het sterk fructosebeperkte dieet is afkomstig van een kleine portie groente en een beperkte hoeveelheid aardappel. Alle overige fructose-, sacharose- en sorbitolbevattende voedingsmiddelen moeten zoveel mogelijk worden beperkt.

Voedingsvezel

Aanbevelingen conform de meest recente nationale richtlijnen. Door het midden van fruit en bepaalde groentesoorten bevat het dieet weinig voedingsvezel waardoor hiervoor extra aandacht nodig is.

Vocht

Aanbevelingen conform de meest recente nationale richtlijnen.

Vitamines, mineralen en sporelementen

Aanbevelingen conform de meest recente nationale richtlijnen. Door het sterk fructosebeperkte dieet bestaat de kans op (onder andere) vitamine C- en foliumzuurtekort. Suppleer dit zo nodig. Let op dat de vitaminesupplementen geen fructose, sacharose of sorbitol bevatten.

Alcohol

Aanbevelingen conform de meest recente nationale richtlijnen. Soorten zonder fructose, sacharose en sorbitol.

Specifieke dieetpreparaten

Drinkvoeding bevat vaak sacharose, soms ook fructose. Losse modules zijn vaak wel geschikt. Niet alle sondevoedingen die in Nederland en Vlaanderen op de markt zijn, zijn fructose- of sacharosevrij. Parenterale voeding bevat in Nederland en Vlaanderen geen fructose. In sommige andere landen wordt wel fructosebevattende IV-vloeistof gebruikt, wat levensbedreigend kan zijn bij HFI. Een noodbrief voor buitenlandse reizen is sterk aan te raden.

In de literatuur zijn verschillende rapportages van mensen die, zonder officiële diagnose, bij ziekenhuisopname fructose (via voeding of infuus) kregen met soms ernstige, levensbedreigende gevolgen (5).

Praktische uitwerking dieet

Uitgebreide dieetinformatie voor patiënten is te vinden op de website van de DIES. In het besloten deel voor leden is een verantwoording voor deze dieetinformatie opgenomen.

Specifieke aandachtspunten

Tandpasta

Aan sommige tandpasta's is sorbitol toegevoegd. Zolang tandpasta niet wordt doorgeslikt kan dit veilig worden gebruikt. Adviseer zo nodig bij kleine kinderen een variant zonder sorbitol.

Ziekte

Hoewel aangenomen wordt dat de vastentolerantie volledig normaal is, zijn er anekdotische gevallen van symptomatische hypoglykemie na langdurig vasten beschreven. Het is waarschijnlijk niet nodig om standaard een noodprotocol te verstrekken, maar het is wel raadzaam om patiënt en ouders te informeren over klachten die zouden kunnen optreden.

Voor een (buitenlandse) reis is een medische verklaring nodig, zodat wordt voorkomen dat fructosebevattende medicatie, sondevoeding of parenterale voeding gegeven wordt (5).

Medicijnen

Aan medicijnen kan fructose, sacharose of sorbitol zijn toegevoegd. Overleg met de apotheker of arts is nodig om na te gaan of bepaalde medicijnen veilig zijn.

ORS (*oral rehydrating salt*) dient fructose- en sacharosevrij te zijn.

Sport

Geen specifieke aandachtspunten of maatregelen nodig.

Eerste levensjaar

Borstvoeding en de meeste kunstmatige zuigelingenvoedingen zijn vrij van fructose, sacharose en sorbitol. Kunstmatige zuigelingenvoeding kan echter wel sacharose bevatten. Tot 20% van de koolhydraten in zuigelingenvoeding mag uit sacharose afkomstig zijn, zelfs zonder specificatie van de koolhydraten op de verpakking, conform EU wetgeving (5). Fruit past niet binnen het sterk fructosebeperkte dieet. Als alternatief kan toegestane groente en/of een extra portie zuivel worden gegeven.

Ontlasting

Door het mijden van fruit en bepaalde groentesoorten bevat het dieet weinig voedingsvezel. Hierdoor is er kans op obstipatie. Dit kan worden voorkomen door te kiezen voor vezelrijke graanproducten en geschikte groenten, naast voldoende vochtinname. Eventueel kunnen fructose- en sacharosevrije laxantia worden geadviseerd.

Zwangerschap en lactatie

Er zijn geen bijzondere maatregelen tijdens zwangerschap en bevalling nodig. Zwangerschap bij HFI lijkt geen risico te vormen voor moeder en foetus wanneer het dieet tijdens de zwangerschap strikt gehanteerd wordt (7). Er zijn geen specifieke aandachtspunten of maatregelen nodig in de lactatiefase.

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Dieetadvies bij HFI patiëntenbrochure. 2022](#)
- [HFI brochure achtergrondinformatie 2021](#) (www.dies.nu, besloten deel)
- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- Nationale richtlijn: geen
- Internationale richtlijn: geen
- OMIM: [229600](#)

Referenties

1. Singh SK, Sarma MS. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(4):321-9.
2. Simons N, Debray FG, Schaper NC, Kooi ME, Feskens EJM, Hollak CEM, et al. Patients With Aldolase B Deficiency Are Characterized by Increased Intrahepatic Triglyceride Content. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5056-64.
3. Simons N, Debray FG, Schaper NC, Feskens EJM, Hollak CEM, Bons JAP, et al. Kidney and vascular function in adult patients with hereditary fructose intolerance. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;23:100600.
4. Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients.* 2017;9(4).
5. Steinmann B, Santer R. Disorders of Fructose Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2022.
6. Benardout M, Le Gresley A, ElShaer A, Wren SP. Fructose malabsorption: causes, diagnosis and treatment. *Br J Nutr.* 2022;127(4):481-9.
7. Gaughan S, Ayres L, Baker PR, II. Hereditary Fructose Intolerance. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993 [last updated 2021].
8. Lachmann RH, Cox TM. Disorders of Fructose Metabolism. In: Hollak CEM, Lachmann RH, editors. *Inherited Metabolic Disease in Adults: A Clinical Guide: Oxford University Press; 2016.*
9. Marcason W. Is medical nutrition therapy (MNT) the same for hereditary vs dietary fructose intolerance? *J Am Diet Assoc.* 2010;110(7):1128.
10. Sluik D, Engelen AI, Feskens EJ. Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(4):475-81.

Bijlage

Niet geschikte ingrediënten

- fructose, vruchtensuiker, fruitsuiker, levulose
- suiker, sacharose, sucrose, rietsuiker, bietsuiker, poedersuiker, kandijnsuiker, basterdsuiker
- stroop, honing, invertsuiker, maisstroop
- **zoetstoffen:** polyol, sorbitol (E420), isomalt (E953), isomaltulose, Palatinose

Wel geschikte ingrediënten

- glucose, druivensuiker, dextrose, dextrine-maltose, maltose
- lactose (melksuiker), glucosestroop, graan-, rijst-, gerstemoutstroop
- zetmeel, inuline, oligofructose/fructo-oligo saccharide
- **zoetstoffen:** mannitol, lactitol, maltitol, erythritol, xylitolacesulfaam-k, advantaam, aspartaam, cyclamaat, neohesperidine, neotaam, saccharine, steviolglycosiden, stevioside, stevia, sucralose, tagatose, thaumatine