

Tyrosinemie type I: een snuffe landbouwgif doet wonderen

F.J. van SPRONSEN

Tyrosinemie type I is een ernstige erfelijke metabole ziekte (EMZ), die vroegtijdige herkenning en behandeling behoeft. Daarnaast is het een belangrijke EMZ omdat het als voorbeeld kan dienen van een enzymdefect waarvoor in een relatief kort tijdsbestek een opeenvolging van behandelingsmogelijkheden kon worden geïntroduceerd. In dit artikel worden deze ontwikkelingen in de behandelingen aan de hand van 3 casus geschetst, welke een voorbeeld zijn voor ontwikkelingen in andere EMZ.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; tyrosinemie type I; NTBC; levertransplantatie; dieet

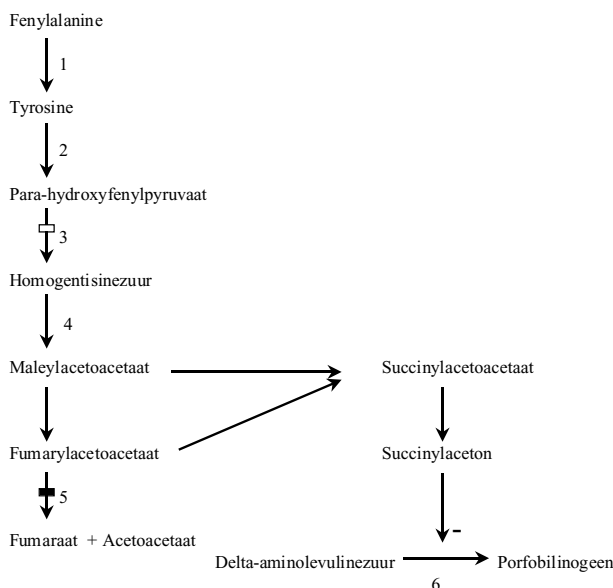
Bij tyrosinemie type I (Mckusick 27670) is de omzetting van fumarylacetoacetaat tot fumarate en acetoacetaat geremd, door deficiëntie van het enzym fumarylacetoacetaatase (figuur 1; 1). Hierdoor ontstaat overproductie van de schadelijke producten fumarylacetoacetaat, succinylacetoacetaat en succinylaceton. De aandoening presenteert zich klinisch veelal in de eerste levensmaanden met ernstig falen van de lever-synthesefuncties of tubulaire nierfunctieproblemen, maar kan zich ook na de leeftijd van 6 maanden presenteren met een bolle buik, hepato(spleno)megalie, vitamine-D-resistente rachitis, of een acute intermitterende porfyrie. In het onderstaande worden 3 casus met deels andere klinische presentatie en evident ander beloop en behandeling beschreven. Tevens worden hiermee de ontwikkelingen in behandeling gekenschetst die momenteel in EMZ plaatsvinden.

Casusbeschrijving

Patiënt 1

Bij het eerste patiëntje (geboortegewicht 3030 gram) ontstond enkele weken na de geboorte groeistilstand met veel plassen, maar zonder diarree of braken. Voedingsveranderingen mochten niet baten. Op de leeftijd van 3 maanden werd zij elders opgenomen en later naar ons centrum overgeplaatst, waarbij een extreem mager meisje werd gezien (gewicht 3595 gram) met een rozenkrans bij de polsen (knobbels op

de overgang van de benige en kraakbenige delen) en een 2 cm palpabele lever. Het laboratoriumonderzoek liet een geheel gecompenseerde metabole acidose zien (pH 7,45; normaal: 7,35- 7,45, pCO₂ 3,8 kPa; normaal: 4,5- 6,0 kPa, bicarbonaat 20 mmol/l; normaal: 21- 25 mmol/l) met een glucose van 3,6 mmol/l (normaal: 3,5-5,5 mmol/l). De concentratie van lactaat (1,2 mmol/l, normaal: <2,2 mmol/l) was normaal. Het bloedbeeld was met Hb 6,9 mmol/l (normaal 6,0-8,5 mmol/l), leukocyten 6,2x10⁹/l (normaal: 5,0-20,0x10⁹/l) met normale differentiatie en een marginaal verlaagd aantal trombocyten 127x10⁹/l (normaal: 150-350x10⁹/l) niet opvallend afwijkend. De concentraties van de elektrolyten en calcium in het bloed waren normaal, maar er was sprake van een duidelijk verlaagd fosfaat van 0,96 mmol/l (normaal 1,5-2,3 mmol/l en albumine van 30 g/l (normaal 35-45 g/l) en totaal eiwit van 45 g/l (normaal 50-70 g/l). De transaminases waren met ALAT 71 U/l (normaal < 40 U/l) en ASAT 61 U/l (< 30 U/l) licht verhoogd. Het alkalische fosfatase (2245 U/l) was zeer sterk verhoogd (normaal < 200), het GGT (134 U/l; normaal: < 100 U/l) licht verhoogd, en bilirubine (26 µmol/l; normaal: < 70) normaal. Het cholinesterase was met 775



Figuur 1. Overzicht van het fenylalanine-tyrosine-metabolisme. Enzymen: 1. Fenylalaninehydroxylase 2. Tyrosineaminotransferase 3. Parahydroxy-fenylpyruvaatdioxigenase, dat geremd kan worden door 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedion (NTBC) 4. Homogentisaatdioxigenase 5. Fumarylacetoacetaatase 6. Delta-aminolevulinic aciddehydratase, dat geremd wordt door succinylaceton.

Beatrix Kinderkliniek, Academisch Ziekenhuis Groningen

Correspondentie: Dr. F.J. van Spronsen, Sectie metabole ziekten, Beatrix Kinderkliniek, Academisch Ziekenhuis Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen
E-mail: f.j.van.spronsen@bkk.azg.nl

U/l verlaagd (normaal: 1900-3800 U/l). De stolling was met een PT van 49,6 seconden (normaal 10-13 seconden), een APTT van 171 seconden (normaal 30-39 seconden), fibrinogeen van 0,34 g/l (normaal 1 g/l) en AT III van 10% (normaal >60%) ernstig gestoord. Urineonderzoek liet een sterk verhoogde uitscheiding van fosfaat, bicarbonaat en glucose zien.

Doordat de tubulaire nierfunctiestoornissen op de voorgrond leken te staan (Fanconi-syndroom) werd in eerste instantie aan renale oorzaken gedacht. De verhoogde bloedingsneiging werd bestreden met veel bloed en plasmaproducten waarbij er niet op gelet werd of de producten vers waren. (Doordat deze producten niet vers waren is de afbraaksnelheid groter waardoor een grotere belasting van eiwit ontstaat). Gezien het ontbreken van met name een renale oorzaak werd de differentiaaldiagnose opnieuw opgesteld rond een hepatorenale oorzaak, waarbij niet zozeer de detoxificatie of een stijging van de transaminases op de voorgrond stond, maar juist de synthesefunctie van de lever. Metabool onderzoek werd thans ingezet. Dit liet in het plasma verhoogde concentraties van methionine en tyrosine zien en δ -aminolevulinezuur. De urine liet een verhoogde uitscheiding van alle aminozuren zien, terwijl bij de analyse van organische zuren een sterk verhoogde uitscheiding van succinylaceton werd waargenomen. Dit maakte de diagnose tyrosinemie type I zeer waarschijnlijk.

Ondanks dietetische beperking van fenylalanine en tyrosine in de voeding ontstond een fulminant verloopende *E. coli*-sepsis met ascites, paralytische ileus, en bloedingen in de buikholte. Uiteindelijk overleed zij na ruim 1 maand intensive-care-behandeling. Na het overlijden werd de diagnose middels meting van de enzymactiviteit van fumarylacetoacetase in fibroblasten bevestigd.

Patiënt 2

Een paar jaar later presenteerde de tweede patiënt zich elders als een 2 maanden oude jongen met icterus, welke samen met de 2 dagen later waargenomen bloederige urine tot opname elders leidde. Na opname trad verslechtering op van met name leverfuncties en stolling, ontstond er een verstoring van elektrolyten en vochtthuishouding en werd een convulsie waargenomen die op een hypoglykemie bleek te berusten. Overname vond plaats onder verdenking van een metabole stoornis, waarbij de constatering van succinylaceton in de urine direct de diagnose opleverde. Bij opname was er bij lichamenlijk onderzoek sprake van icterus, fors oedeem, veel ascites en een 6 cm onder de ribbenboog palpabele lever. Het laboratoriumonderzoek liet een forse anemie (Hb 5,2 mmol/l) met een verlaagd aantal trombocyten ($21 \times 10^9/l$) bij een leukocytenaantal van $4,9 \times 10^9/l$ zien. De bloedgasanalyse liet een normale pH (7,41) zien met een laag bicarbonaat (16 mmol/l), de glucoseconcentratie was laag normaal (3,5 mmol/l). De bloedchemie liet een laag calcium (1,92 mmol/l; normaal: 2,20-2,60 mmol/l) en sterk verlaagd fosfaat (0,62 mmol/l) zien met sterk verlaagd albumine en totaal eiwit (23 en 31 g/l). De transaminases waren

bijna geheel normaal (ALAT 65 en ASAT 27 U/l), terwijl het bilirubine 154 $\mu\text{mol/l}$ en de alkalische fosfatase 606 U/l bedroegen. De stolling liet een PT en APTT van > 200 seconden zien en een AT III van 10%, terwijl het fibrinogeen beneden de detectiegrens lag. In het bloed was de concentratie van met name tyrosine verhoogd (510 $\mu\text{mol/l}$; normaal 40-70 $\mu\text{mol/l}$), terwijl alle aminozuren in de urine sterk verhoogd waren. De urine liet daarnaast een verhoogde excretie van bicarbonaat, fosfaat en glucose zien.

Direct na overplaatsing kon met het fenylalanine-tyrosine-beperkte dieet worden begonnen, terwijl intensive-care-behandeling met ondersteuning van de circulatie plaatsvond met bloedtransfusies (met vers bloed), stollingsproducten en elektrolytensuppleties. Na ongeveer een week konden bij verder uitblijven van manifeste bloedingen correcties van de stolling uitblijven en ondersteuning van de circulatie worden afgebouwd. Tevens werden tekenen van herstel van de nierfunctie gezien en konden suppleties worden afgebouwd. Na enkele maanden van klinische behandeling kon de patiënt worden ontslagen. De eerste 2 jaren hierna waren er betrekkelijk weinig problemen, hoewel hij wel bij een aantal intercurrente infecties moest worden opgenomen. Reguliere controle behelsde met name anamnese, lichamenlijk onderzoek, bepaling van aminozuurconcentraties alsmede leverfuncties en α 1-foetoproteïne (AFP) in bloed en een echografisch onderzoek van de lever.

Op de leeftijd van 2 jaar wordt vanwege een echografisch gevonden gebiedje in de lever, verdacht voor de ontwikkeling van een voorstadium van kanker, met een gelijktijdig waargenomen stijging van het AFP besloten de patiënt voor screening voor levertransplantatie aan te bieden. Voordat hij door het levertransplantatieteam geaccepteerd kon worden, en daarmee op wachtlijst voor een donorlever kon komen te staan, ontstond een infectie van virale aard waarbij hij een encephalopathisch en neuromusculair beeld ontwikkelde. Dat laatste deed denken aan een Guillain-Barré, waarbij het enige tijd duurde voordat duidelijk werd dat dit het gevolg was van een acute intermitterende porfyrie, welke onderdeel uitmaakt van de tyrosinemie type I. Na enige weken beademing was er sprake van een zeer langzaam herstel van de motorische functies. Het volgende jaar volgde weer gedurende 6 weken beademing bij een infectie van virale origine en de neuropathie. Herstel was wederom langzaam; zijn ontwikkeling vertoonde een duidelijke achterstand. Er bleef sprake van een spitsvoet, waarbij de voet vanuit het enkelgewricht alleen naar boven gericht kan zijn en niet meer naar beneden bewogen kan worden. In het volgende jaar was alleen éénmalig sprake van koliekachtige buikpijnaanvallen, waarbij het onduidelijk bleef in hoeverre hier de acute intermitterende porfyrie een rol speelde. Een jaar na de laatste periode van beademing volgde levertransplantatie. Er werden in de lever verschillende gebiedjes gevonden met kenmerken van premaligniteit zonder hepatocellulair carcinoom (leverkanker). De transplantatie verliep zonder problemen zodat de patiënt na een paar weken met een nieuwe lever en immunosuppressiva naar huis kon.

De eerste 6 jaren posttransplantatie waren er klinisch geen grote problemen, hoewel de spitsstand van de voeten bleef en tot ernstige misvorming van de voeten en verminderde functie leidde, terwijl er een toenemende nierfunctieproblematiek ontstond. Dan ontstaat een aantal problemen: afbuigende groei (waarvoor in tweede instantie groeihormoon werd gegeven), verlate pubertijd (waarvoor een geringe dosis testosteron gegeven), oesofagusvarices (waarvoor propranolol en losoc worden gegeven en meerdere keren scleroseren toegepast), dehydratie bij intercurrente gastro-enteritis, en een varicella-infectie. De mogelijkheid en wenselijkheid van een nieuwe levertransplantatie wordt momenteel overwogen.

Patiënt 3

De derde patiënt kwam elders als ex-premaatuur (31 week, 1060 gram) met oesofagusatresie, status na liesbreuken, klein ventriculair septumdefect zonder hemodynamische consequenties en iets verwijde achterhoorn en ventrikels in de hersenen op de leeftijd van 7 maanden met voedingsproblemen voor consultatie. In eerste instantie werden luchtweginfecties als oorzaak van de problemen gezien. Behandeling van de luchtweginfecties verminderde de voedingsproblemen echter niet. Toen daarna ook een hepatomegalie met leverfunctiestoornissen werd gevonden volgde onder meer metabool onderzoek in bloed en urine. Onderzoek van de urine toonde een verhoogde uitscheiding van succinylaceton. Dit leverde de diagnose tyrosinemie type I op. Bij de hierop volgende fenylalanine-tyrosine-beperkte behandeling ontstond een soort eczeem dat bij iets hogere fenylalanineconcentraties verdween. De diëtetaire behandeling verliep zonder noemenswaardige problemen. Twee jaar later verscheen de eerste publicatie over de behandeling van tyrosinemie type I met 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedion (NTBC). De ouders van genoemde patiënt werd direct gevraagd in te stemmen met behandeling met NTBC, waarbij het fenylalanine-tyrosine-beperkte dieet werd gehandhaafd om de tyrosineconcentraties in het bloed voldoende laag ($< 600 \mu\text{mol/l}$) te houden.

Nu, 10 jaar later, is er sprake van een wat moeizame ontwikkeling, waarbij het de vraag is in hoeverre de NTBC-behandeling met toch nog wat hoge tyrosineconcentraties ($400\text{-}600 \mu\text{mol/l}$) hierin een rol speelt. Het dieet verloopt zonder problemen en er is sprake van een normaal AFP ($2,5 \mu\text{g/l}$), terwijl de echo geen verandering laat zien, zodat de vorming van hepatocellulair carcinoom onwaarschijnlijk is.

Beschouwing

Biochemisch presenteert de patiënt met tyrosinemie type I zich met laag albumine en totaal eiwit, lagere glucose, en in mindere mate verhoogde concentraties van transaminases en bilirubine in bloed. De stolling is -ook bij patiënten zonder klinisch evidente bloedingen- veelal ernstig gestoord. Daarnaast veroorzaken de tubulaire nierfunctiestoornissen een verhoogde uitscheiding van bicarbonaat, fosfaat en alle aminozuren in de urine. De hemoglobine en het aantal trombocyten zijn veelal verlaagd in het bloed.

De leverproblemen en succinylaceton remmen de activiteit van het enzym para-hydroxyfenylpyruvaatdioxigenase waardoor *secundair* een stijging van tyrosine ontstaat (figuur 1). Tevens remt succinylaceton de vorming van porfobilinogeen waardoor acute intermitterende porfyrie ontstaat, een ziektebeeld dat zich kenmerkt door een soms als combinatie optredende acute buik, een beeld passend bij Guillain-Barré en/of hypertensie. Als de acute periode wordt overleefd, bestaat op langere termijn de kans op met name hepatocellulair carcinoom.

Van oudsher vormde een dieet vergelijkbaar met fenylketonurie (PKU) de hoeksteen van de behandeling van tyrosinemie type I. Wordt bij PKU de hoeveelheid natuurlijk eiwit beperkt en een aminozurenmengsel gegeven zonder fenylalanine met een extra hoeveelheid tyrosine, bij tyrosinemie wordt het natuurlijk eiwit beperkt en een aminozurenmengsel gegeven zonder fenylalanine en tyrosine. Hier houdt de vergelijking op, omdat deze vorm van behandeling bij PKU effectief is en bij tyrosinemie niet. Dit wordt verklaard doordat fenylalanine niet door het lichaam zelf wordt geproduceerd en tyrosine wel. Hoe sterk ook de beperking van fenylalanine en tyrosine bij tyrosinemie, er zal altijd door het lichaam zelf tyrosine gevormd blijven worden.

De drie casus illustreren de ontwikkelingen in één EMZ in ruim twee decades. Voor 1978 was de dieetbehandeling bij tyrosinemie type I de enige behandelingsmogelijkheid (2). Het missen of niet tijdig stellen van de diagnose kwam toen waarschijnlijk frequent voor. Vanaf het midden van de tachtiger jaren leek levertransplantatie de enige vorm van definitieve behandeling (3). Ook in die periode won het beeld van tyrosinemie type I nog aan bekendheid, waarbij bijvoorbeeld bleek dat het beeld gelijkend op Guillain-Barré deel kon uitmaken van tyrosinemie type I. In 1994 werd op basis van een internationale enquête gerapporteerd welke patiënten met tyrosinemie wanneer moesten worden getransplanteerd (4). Echter bij levertransplantatie ontstaat een ander ziektebeeld door de levenslange immuunsuppressie tegen afstoting, welke naast de verhoogde kans op infecties ook een verhoogde kans op oncologische processen met zich meebrengt.

In 1992 werd beschreven dat het geven van een landbouwgif, het zogenaamde NTBC, een dusdanige remming van het enzym para-hydroxyfenylpyruvaatdioxigenase geeft dat de schadelijke metabolieten veroorzaakt door het primaire enzymdefect van tyrosinemie type I niet kunnen ontstaan (figuur 1; 5). Deze ontdekking kwam uit de landbouw (6). Bij ratten bleek het tot oogproblemen te kunnen leiden, maar gezien de grote problemen met deze patiëntencategorie werd tot experimentele behandeling met NTBC besloten. Nu, ruim 10 jaar later, lijkt het er op dat dit voor veel patiënten een sterk verbeterde behandeling betekent, hoewel een aantal patiënten onder NTBC hepatocellulair carcinoom ontwikkelen. Hiermee is een nieuwe vorm van behandeling ontstaan. Door het kunstmatig opwerpen van een nieuw enzymdefect voorafgaand aan het oorspronkelijke enzymdefect wordt de productie van schadelijke stoffen door het

oorspronkelijke enzymdefect in grote mate verkleind. Deze methode van behandeling wordt nu bij meerdere ziektebeelden (zoals Smith Lemli Opitz, galactosemie, lysosomale stapelingsziekten) gehanteerd c.q. onderzocht. Het nadeel ten opzichte van PKU blijkt in dit geheel juist een voordeel. Immers, voor een dergelijke behandeling dient de aanmaak van de stof door het lichaam juist geremd te kunnen worden.

NTBC resulteert in een deficiënte activiteit van het enzym para-hydroxyfenylpyruvaatdioxygenase. Dit introduceert dus een ander ziektebeeld, nl. tyrosinemie type III. Van tyrosinemie type III is echter slechts een zeer gering aantal patiënten beschreven en is het voornamelijk onduidelijk of dit een klinische entiteit betreft. NTBC resulteert echter ook in hogere tyrosineconcentraties, zodat het fenylalanine-tyrosine-beperkte dieet ook bij patiënten die met NTBC worden behandeld van belang blijft. Vervolgstudies zullen duidelijkheid dienen te geven over de langetermijnconsequenties, niet alleen wat betreft de risico's van tyrosinemie type I (hepatocellulair carcinoom, nierfunctieverlies), maar ook wat betreft de eventuele oogheelkundige problemen en neuropsychologische ontwikkeling.

Dit artikel geeft aan dat dieetbehandeling voor EMZ al lang niet meer de enige vorm van behandeling is en dat het een gebied van voortgaande ontwikkeling is waarin ook in behandelingstechnisch opzicht nog veel winst te boeken valt.

Literatuur

1. Kvittingen EA and Holme E. Disorders of tyrosine metabolism. In Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G. (eds). Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 3rd ed. Springer 2000, 170-194.
2. Fisch RO, McCabe ER, Doeden D, Koep LJ, Kohloff JG, Silverman A, Starzl TE. Homotransplantation of the liver in a patient with hepatoma and hereditary tyrosinemia. *J Pediatr*. 1978; 93: 592-596.
3. van Spronsen FJ, Berger R, Smit GPA, de Klerk JBC, Duran M, Bijleveld CMA, van Faassen H, et al. Tyrosinaemia type I: Orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem. *J Inher Metab Dis* 1989; 12 Suppl 2: 339-42.
4. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GPA, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, et al. Hereditary Tyrosinemia Type I: A New Clinical Classification with Difference in Prognosis on Dietary Treatment. *Hepatology* 1994; 20: 1187-1191.
5. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340: 813-817.
6. Lock EA, Ellis MK, Gaskin P, Robinson M, Auton TR, Provan WM, Smith LL, et al. From toxicological problem to therapeutic use: The discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 498-506.

Summary

Tyrosinemia type I: a little herbicide with amazing results. Van Spronsen FJ. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 309-312.

With the help of 3 cases, the developments in treatment strategies for tyrosinaemia type I are presented. Starting years ago with dietary measures as the cornerstone of treatment, liver transplantation became the only solution for the problems related to kidney and liver. The introduction of 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), treatment has changed completely the outcome of tyrosinaemia type I, showing the fascinating developments of treatment in inherited metabolic diseases.

Key words: casuistic; tyrosinemia type I; NTBC; liver transplantation; diet; inborn error of metabolism; inherited disease