

## Een patiënt met verhoogd urinezuur en een geslachtsgebonden overervende ziekte

P.M.W. JANSSENS<sup>1</sup>, R.A. de ABREU<sup>2</sup> en B.C.J. HAMEL<sup>3</sup>

Een jongen met verschillende onbegrepen klachten gedurende de eerste levensmaanden wordt beschreven. Het was bekend dat een maternale halfbroer van moeder op jonge leeftijd was overleden aan de ziekte van Lesch-Nyhan. Op basis van het, naar later bleek, foutief gerapporteerde resultaat van de bij moeder verrichte mutatieanalyse van het gen voor hypoxantine-guaninefosforibosyltransferase (HPRT) werd echter lang aangenomen dat de klachten bij het kind geen verband hielden met de ziekte van Lesch-Nyhan. Op de leeftijd van 6 maanden werd bij nader onderzoek een verhoogde urinezuurconcentratie in serum en urine van de jongen gemeten. Spoedig hierop werd bij het kind de diagnose ziekte van Lesch-Nyhan gesteld, waarbij een deletie in exon 4-8 van het HPRT-gen werd aangetoond. De moeder van de patiënt bleek draagster van de ziekte te zijn. Allo-purinoltherapie werd ingezet om de urinezuurop-hoping zo veel als mogelijk te beperken. De eerste 3,5 jaar werd, ondanks enige ontwikkeling, een duidelijke psychomotore retardatie zichtbaar, zoals bekend bij deze ziekte.

*Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; prenatale diagnostiek; purine-metabolisme; Lesch-Nyhan*

### Casusbeschrijving

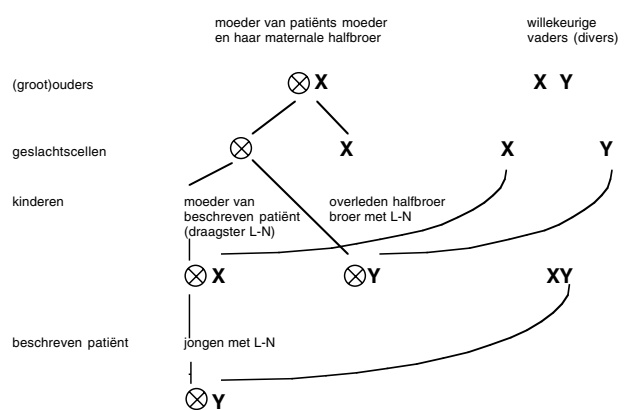
#### Presentatie

De hier beschreven jongen werd na een ongecompliceerde, voldragen zwangerschap geboren; er was meconiumhoudend vruchtwater, maar de bevalling verliep ongecompliceerd, evenals de postnatale periode. De familieanamnese toonde dat de moeder van het kind een maternale halfbroer had (moeder en halfbroer zijnde van eenzelfde moeder en van verschillende vaders), die op de leeftijd van 12 maanden overleden was aan de ziekte van Lesch-Nyhan (figuur 1).

*Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem<sup>1</sup> en Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie<sup>2</sup> en Afd. Antropogenetica<sup>3</sup>, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen*

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, postbus 9555, 6800 TA Arnhem  
E-mail: pjanssens@alysis.nl

Verder was er ook in een eerdere generatie nog een jongen met Lesch-Nyhan gediagnosticeerd, die op 11-jarige leeftijd aan de gevolgen van zijn ziekte overleed. In bewaarde fibroblasten van de halfbroer van de moeder van het hier beschreven kind was door middel van DNA-onderzoek met z.g. Southern-analyse een voor de ziekte van Lesch-Nyhan bekende deletie aangetoond, te weten het ontbreken van exonen 4-8 in het gen voor hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase (HPRT). Dit betekende dat moeder 50% kans had draagster van de ziekte te zijn. De moeder van de patiënt werd nog voor haar zwangerschap onderzocht op dragerschap van de ziekte, doch door een laboratoriumfout werd abusievelijk gerapporteerd dat zij geen draagster was. Om deze reden werd geen prenatale diagnostiek tijdens de zwangerschap van de patiënt verricht. Op de leeftijd van één maand werd geconstateerd dat de baby veel huilde en obstipatieklachten had. Onderzoek leverde geen afwijkende bevindingen op; er werd gedacht aan darmkrampjes waarbij voorgesteld werd deze te behandelen met massage.



**Figuur 1.** Overerving van de ziekte van Lesch-Nyhan bij de door ons beschreven patiënt, uitgaande van dragerschap voor de ziekte bij de moeder van de patiënt en de ziekte van L-N bij de maternale halfbroer van de moeder. Het X-chromosoom met de mutatie in het HPRT-gen is gesymboliseerd met ⊗, dat met het normale HPRT-gen met X. L-N: ziekte van Lesch-Nyhan. Voor de volledigheid: de moeder van patiënt's moeder en halfbroer heeft zelf ook nog een broer gehad met de ziekte van Lesch-Nyhan, die op 11-jarige leeftijd overleed (niet in de figuur).

Op de leeftijd van 5 maanden volgde wederom onderzoek, opnieuw vanwege veel huilen en nu tevens vanwege slecht groeien. De problemen werden primair geduid als 'sociale problematiek', voornamelijk vanwege het onzekere gedrag van de moeder. Het kind werd ter ontlasting van moeder een aantal dagen in het ziekenhuis opgenomen. Op de leeftijd van 6 maanden volgde heropname vanwege verdenking op stomatitis en mogelijk een bacteriële luchtweginfectie bij slecht drinken, weinig plassen en koorts, ondanks antibiotica. In het standaard klinisch-chemisch onderzoek werden aanvankelijk geen bijzonderheden gezien. Na verdwijnen van de koorts en instelling van symptomatische therapie viel op dat het kind toch erg hypotoon bleef en abnormale bewegingen toonde (axiale hypotonie, hyperreflexie vooral van de benen, overstrekken). Er waren geen dysmorphieën. Mede op basis van de gegevens die moeder verstrekte werd toen toch gedacht aan de ziekte van Lesch-Nyhan en werd nader laboratoriumonderzoek verricht. Het urinezuurgehalte in serum en urine dat werd gemeten bleek verhoogd te zijn.

#### *Laboratoriumonderzoek en diagnose*

Urinezuurmetingen die op de leeftijd van 6 maanden werden verricht toonden verhoogde urinezuurconcentraties, in serum 0,58 en 0,54 mmol/l (twee achtereenvolgende metingen; referentiewaarde <0,40 mmol/l) en in urine 4215 mmol/mol creatinine (referentiewaarde 200-3800 mmol/mol creatinine). De overige bevindingen in het bloed waren weinig opmerkelijk. Gezien de voorgeschiedenis en de klinische symptomen was dit voldoende reden het enzym hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase (HPRT) in lymfocyten te meten. Hierbij bleek geen enzymactiviteit aantoonbaar (normale activiteit  $6,9 \pm 3,3$  nmol/hr/10<sup>6</sup> lymfocyten). Dit bevestigde de diagnose ziekte van Lesch-Nyhan. Aansluitend vond gericht DNA-onderzoek plaats en werd het DNA-onderzoek bij de moeder herhaald. In het DNA-onderzoek bleken zowel het kind als de moeder een mutatie in het HPRT-gen te hebben, en wel de deletie in exon 4-8 die eerder bij de overleden halfbroer van moeder was gezien.

#### *Verder beloop*

Kort nadat geconstateerd was dat de baby een verhoogde urinezuurconcentratie in het bloed had, werd therapie met allopurinol ingesteld. Onder allopurinoltherapie daalde de urinezuurconcentratie in serum van ruim 0,5 mmol/l naar ca. 0,3 mmol/l en in urine naar 391 mmol/mol creatinine. Mogelijk veroorzaakt door slechte innamen van allopurinol en/of veel spugen werden incidenteel later nog wel verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed gemeten. Het verdere beloop van de ziekte onder allopurinoltherapie ging aanvankelijk gepaard met een duidelijke ontwikkeling. Op de leeftijd van 1,5 jaar kon het kind bijvoorbeeld kijken naar benoemde objecten. Wel was er sprake van motore retardatie, meer uitgesproken dan van mentale achterstand. Er trad urine-retentie op waarbij dilatatie van één van de nieren werd gezien, doch er werden geen nierstenen gevonden. Op de leeftijd van 22 maanden werden er voor

het eerst tekenen van automutilatie gezien. Dit gedrag deed zich in het daaropvolgende jaar gelukkig slechts sporadisch voor, en dan voornamelijk wanneer het kind zich 'niet lekker voelde'. Dan beet het zijn vingers tot bloedens toe kapot.

Vanaf de leeftijd van 2,5 jaar was er volgens de behandelaars geen sprake meer van enige ontwikkeling. Op die leeftijd kon het kind net het hoofd optillen en zich omdraaien. Er was, kortom, sprake van een ernstige psychomotore retardatie. De serumurinezuurconcentratie varieerde op de leeftijd van 3 jaar rond 0,60 mmol/l. Er was ernstige obstipatie, maar er waren geen nier- of blaasproblemen. Twee jaar nadat moeder het hier beschreven kind kreeg is zij opnieuw bevallen, van ditmaal een gezonde jongen. Voor dit tweede kind werd prenataal, door middel van een vloktest, de aanwezigheid van de ziekte van Lesch-Nyhan uitgesloten.

## **Beschouwing**

### *Differentiaaldiagnose*

Op het moment dat er bij de patiënt bij de gegeven klinische symptomen verhoogde urinezuurconcentraties in bloed en urine werden gemeten, behoefden er vanwege de familiegeschiedenis van het kind weinig alternatieven te worden overwogen. Zonder veel omhaal konden toen een specifieke HPRT-enzymmeting en gericht DNA-onderzoek worden uitgevoerd, leidend tot de diagnose ziekte van Lesch-Nyhan.

### *Biochemisch defect ziekte van Lesch-Nyhan*

De ziekte van Lesch-Nyhan is het gevolg van deficiëntie van het enzym hypoxanthine-fosforibosyltransferase (afgekort HPRT, soms ook wel HGPRT, figuur 2, stap 7) (reviews 1-3). HPRT is een uit 217 aminozuren bestaand monomeer enzym, dat voorkomt in alle lichaamsweefsels. Relatief veel HPRT-enzym wordt gevonden in weefsels waarin *de novo*-synthesecapaciteit van purines laag is, bijvoorbeeld de basale ganglia in de hersenen.

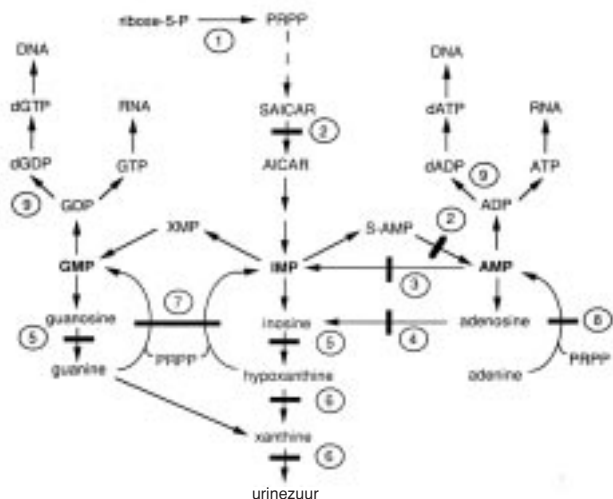
Het purinemetabolisme is te onderscheiden in drie onderdelen: nieuwvorming van purines (*de novo*-synthese), hergebruik ('salvage pathway') en afbraak (katabolisme) (figuur 2). Samen met het enzym adenosine-fosforibosyltransferase (APRT) verzorgt HPRT het hergebruik van purinebouwstenen oftewel de 'salvage pathway'. Belangrijke enzymen betrokken bij de *de novo*-synthese van purines zijn het fosforibosylpyrofosfaatsynthetase (PRPPS), het adenylosuccinase en het fosforibosylpyrofosfaat-amidotransferase (de laatste omzetting wordt niet in figuur 2 getoond). Voor de afbraak van purines zijn verantwoordelijk het AMP-deaminase, adenosinedeaminase, purinenucleotidase, purinenucleosidefosforylase en xanthineoxidase. Op dit moment zijn er bij patiënten zo'n 10 enzymdefecten in het purinemetabolisme bekend. Met uitzondering van de ziekte die ontstaat als gevolg van PRPPS-superactiviteit (een te hoge enzymactiviteit) zijn alle ziekten in het purinemetabolisme het gevolg van enzymdeficiëntie.

Deficiëntie van het HPRT bij de ziekte van Lesch-Nyhan leidt tot overproductie van urinezuur, aller-

eerst vanwege verminderd hergebruik van guanine en hypoxanthine. Dit leidt tot verhoogde afbraak van purines via deze beide intermediären. Verder is er een toegenomen *de novo*-synthese van purines als gevolg van verhoogde beschikbaarheid van fosforibosylpyrofosfaat (PRPP). Als gevolg van de HPRT-deficiëntie wordt deze metaboliet niet meer verbruikt (figuur 2, stap 7). Dit leidt tot toename van de activiteit van het APRT, een enzym dat de synthese van AMP uit adenine katalyseert en normaal een beperkende hoeveelheid PRPP tot zijn beschikking heeft (stap 8, figuur 2). Bovendien is ook de feedbackinhibitie van APRT door GMP verminderd, omdat er bij een HPRT-deficiëntie minder GMP gevormd wordt. Gevormd AMP en IMP worden via hypoxanthine en xanthine door xanthineoxidase (in levercellen) omgezet in urinezuur. De combinatie van verminderd hergebruik en overproductie van purines leidt tot overproductie van urinezuur, het uiteindelijke afbraakproduct van de purinestofwisseling. Urinezuur is een stof die onder meer vanwege zijn slechte oplosbaarheid snel tot klinische problemen kan leiden.

### Erfelijkheid

De ziekte van Lesch-Nyhan erft geslachtsgebonden recessief over en heeft een incidentie bij pasgeborenen van ca. 1: 400.000 (reviews 1-3). Het humane HPRT-gen bevat negen exonen en is 40 kb groot. Behalve het HPRT-gen dat op het X-chromosoom ligt, liggen er op andere chromosomen nog een viertal HPRT-pseudogenen (niet functionele DNA-sequenties met sterke homologie aan het actieve gen). Er zijn meer dan 200 mutaties in het HPRT-gen gevonden: vele puntmutaties leidend tot aminozuursubstitutie of vorming van stopcodons, diverse splice-site-mutaties



**Figuur 2.** Het purinemetabolisme. ADP: adenosinedifosfaat, AICAR: imidazolcarboxamide-ribonucleotide, GDP: guanosinedifosfaat, GMP: guanosinemonofosfaat, GTP: guanosinetrifosfaat, IMP: inosinemonofosfaat, PRPP: fosforibosylpyrofosfaat, S-AMP: adenylosuccinaat, SAICAR: succinylaminoimidazolcarboxamide-ribonucleotide, XMP: xanthinemonofosfaat. 1. PRPP-synthase, 2. Adenylosuccinase, 3. AMP-deaminase, 4. Adenosinedeaminase, 5. Purinucleosidedifosforylase, 6. Xanthineoxidase, 7. Hypoxantine-guaninefosforibosyltransferase, 8. Adeninefosforibosyltransferase, 9. Ribonucleotideductase. Enzymdefecten zijn aangegeven met een dikke streep dwars over de pijlen. Uit ref. 1.

en wat minder deleties en inserties (3, 4). Onder de mutaties zijn er geen die beduidend meer voorkomen dan andere. Circa 10% van de deleties is van een grootte dat ze gemakkelijk kunnen worden opgespoord met een methode als Southern-blot-analyse. Ook de mutatie van onze patiënt viel in deze categorie. Voor opsporing van de overige mutaties in het HPRT-gen, veelal puntmutaties, zijn doorgaans meer gevorderde technieken als DNA-sequentieanalyse vereist. Veruit de meeste mutaties in het HPRT-genlocus leiden tot nagenoeg totaal verlies van enzymactiviteit, samengaand met de meest ernstige klinische uitingsvorm van de ziekte, de ziekte van Lesch-Nyhan (3, 4). Verband tussen bepaalde typen puntmutaties en de ernst van de ziekte is er nauwelijks. Wel blijkt dat de minder ernstige ziektevormen met gedeeltelijk HPRT-enzymverlies doorgaans het gevolg zijn van puntmutaties (3, 4).

De geslachtsgebonden recessieve overerving van de ziekte van Lesch-Nyhan en de beelden met minder ernstige HPRT-deficiënties betekenen dat mensen geen verschijnselen hebben zolang ze twee X-chromosomen bezitten, uiteraard zolang één van de X-chromosomen een normaal gen draagt (figuur 1). Dit betekent dat mannen, zodra ze een gemuteerd HPRT-gen hebben, altijd aangedaan zullen zijn. Bij vrouwen daarentegen, die het X-chromosoom in tweevoud bezitten, zal de recessieve X-gebonden aandoening zich zelden of nooit openbaren. Zij kunnen juist gemakkelijk draagster zijn, zonder symptomen. Zoals bekend, kunnen patiënten een erfelijke ziekte krijgen door betreffende kenmerken te erven van hun ouders of als gevolg van spontane mutatie (die dan erfelijk is indien de mutatie optreedt in de geslachtelijke cellijn). Het voorkomen van meerdere personen in een familie met een bepaalde erfelijke ziekte, zoals in het hier beschreven geval, sluit spontane mutatie als oorzaak voor betreffende ziekte praktisch gesproken uit. Onder dergelijke omstandigheden moet een moeder van een zoon met de ziekte van Lesch-Nyhan wel draagster zijn. Mannelijke nakomelingen kunnen het X-chromosoom tenslotte uitsluitend van hun moeder krijgen. Vrouwelijke nakomelingen krijgen een X-chromosoom zowel van hun vader als hun moeder - van hun vader het enige X-chromosoom dat hij bezit, van hun moeder één van haar twee X-chromosomen. Een dochter van een moeder die draagster is van de ziekte van Lesch-Nyhan heeft dus 50% kans om draagster te zijn. Een zoon van een draagster heeft 50% kans op de ziekte. Indien een vrouw een maternale halfbroer met de ziekte van Lesch-Nyhan heeft en tevens de ziekte ook al eerder in haar familie voorkwam - zoals in het geval van de moeder van de door ons beschreven patiënt - moet zij wel een moeder hebben die draagster is (figuur 1). Een dergelijke vrouw heeft 50% kans zelf ook weer draagster te zijn van de ziekte.

### Diagnostiek

Patiënten met de ziekte van Lesch-Nyhan scheiden overmatig urinezuur uit ( $> 0,27$  mmol/kg/24 uur, vergeleken met normaal  $< 0,1$  mmol/kg/24 uur). Patiënten met mildere HPRT-deficiënties/erfelijke jicht

hebben een urinezuuruitscheiding die tussen die van normalen en Lesch-Nyhan-patiënten in zit. Patiënten, zeker Lesch-Nyhan-patiënten (die een zeer hoge urinezuuruitscheiding hebben), kunnen goed opgespoord worden door vaststelling van de urinezuur/creatinine-ratio in urine of de 24-uurs urinezuuruitscheiding. Bij de monsterverzameling en interpretatie van de resultaten dient er wel rekening mee te worden gehouden dat de uitscheiding van urinezuur in urine varieert met de leeftijd, het geslacht, gewicht, dieet en dagritme. In het bloed van patiënten met de ziekte van Lesch-Nyhan is de verhoging van het urinezuur, ondanks de sterk verhoogde urinezuurproductie, niet zeer uitgesproken, kennelijk als gevolg van een verhoogde klaring van urinezuur door de nieren (3). Voor diagnostiek kan daarom beter gevaren worden op urinezuurmetingen in urine. Bij de ziekte van Lesch-Nyhan is er naast de verhoogde urinezuuruitscheiding ook een verhoogde uitscheiding van hypoxanthine en xanthine in de urine, wat volgt uit de plaats van de enzymblokkade (figuur 2). Deze stoffen worden in routine klinisch-chemisch onderzoek niet gemeten, doch wel bij gespecialiseerd onderzoek van purines (HPLC-analyse of tandem-massaspectrometrie).

Een verhoogde urinezuurconcentratie in het serum wordt niet alleen bij (enkele) stofwisselingsziekten gevonden. Ook bij gewone jicht, diverse soorten infectieziekten, maligniteiten, endocriene ziekten, hyperlipoproteïnemiën, cardiale aandoeningen, nieraandoeningen, sarcoïdose, alcoholisme en bij gebruik van bepaalde voeding kan een verhoogde urinezuurconcentratie in serum worden gezien (5). Stofwisselingsziekten waarbij in serum een verhoogd urinezuur wordt gevonden zijn HPRT-deficiëntie en PRPPS-synthetasesuperactiviteit (beide uit het purinemetabolisme) een drietal glycogenosen (GSD I, IV, V) en (soms) alkaptonurie (2). Bij HPRT-deficiëntie, PRPPS-synthetasesuperactiviteit en GSD I wordt ook een verhoogde urinezuur/creatinine-ratio in urine gevonden.

Bevestiging van de diagnose bij de ziekte van Lesch-Nyhan wordt, zoals te doen gebruikelijk, verkregen door enzymmeting. Indien bij eerdere patiënten in de familie mutatieanalyse is verricht, kan een diagnose ook direct met behulp van DNA-onderzoek worden gesteld. Het enzym HPRT kan gemeten worden in lysaten van erythrocyten, leukocyten of fibroblasten. De restactiviteit van het enzym correleert aardig met de ernst van de ziekte (3). Klassieke Lesch-Nyhan-patiënten hebben een HPRT-restactiviteit van minder dan 1,5 % vergeleken met gezonde personen (3). Dit was ook bij onze patiënt het geval. Als afronding van de diagnostiek wordt in Nederland thans altijd DNA-onderzoek verricht. De resultaten hiervan zijn met name ook voor de familie van de patiënt van grote betekenis, omdat daarmee dragerschap wordt vastgesteld.

Vrouwelijke draagsters van de ziekte van Lesch-Nyhan zijn asymptomatisch, hoewel ze een versnelde purineafbraak hebben met een veelal milde, maar significant verhoogde urinezuur-, hypoxanthine- en xanthineuitscheiding in urine (6). Draagsters bezitten een 'mo-

zaïek' aan lichaamscellen, met al dan niet aanwezige HPRT-enzymactiviteit, afhankelijk van welk van de X-chromosomen in de cel geïnactiveerd is. Aldus kunnen in vitro twee typen celklonen van vrouwelijke draagsters worden aangetoond, afkomstig van HPRT-positieve en -negatieve cellen. Alhoewel de inactivatie van X-chromosomen in theorie 'random' is, blijkt dat in de praktijk niet zo te zijn. Het aandeel normaal HPRT-bevattende cellen is meestal hoger dan dat van HPRT-deficiënte cellen. Dit maakt enzymdiagnostiek op gekweekte cellen voor dragerdetectie onbetrouwbaar. Van enzymdiagnostiek wordt daarom bij uitzondering nog gebruik gemaakt. Indien de mutatie leidend tot de ziekte bij de patiënt of in diens familie bekend is, kan daar uiteraard gericht onderzoek naar worden gedaan (3). Indien in een familie de mutatie niet bekend is kan het gehele HPRT-gen worden gesequenced, wat zeer wel uitvoerbaar is met de huidige technische middelen. Als alternatief kan, uitgaand van bekende patiënten in een familie, koppelingsonderzoek met behulp van DNA-polymorfismen worden uitgevoerd om de overerving van het gemuteerde HPRT-gen te vervolgen (7). Pas wanneer men er op deze wijze niet uitkomt zou enzymdiagnostiek voor dragerschapsonderzoek kunnen worden overwogen.

Een soortgelijke benadering als voor onderzoek van dragerschap is toepasbaar voor prenatale diagnostiek. Indien DNA-onderzoek bij prenatale diagnostiek geen optie is kan er enzymmeting worden verricht in amniocyten of chorionvlokken (3, 7, 8). De gangbare praktijk is dat bij een in verwachting zijnde draagster door middel van een vlokcentest het geslacht van de foetus wordt vastgesteld. Het resultaat hiervan is binnen twee dagen bekend. Blijkt daarbij dat de foetus vrouwelijk is dan wordt er geen verder onderzoek verricht. Indien de foetus mannelijk is, dan volgt verder DNA-onderzoek, eventueel aangevuld met HPRT-enzymmeting.

#### *Kliniek*

HPRT-deficiëntie komt voor in uiteenlopende vormen, in de literatuur opgedeeld in 2-4 overlappende categorieën, onderscheiden naar enzymactiviteit en klinische presentatie (1-3, 9). Verreweg de meestvoorkomende aandoening is de ziekte van Lesch-Nyhan. Deze ziektevorm gaat gepaard met een (nagenoeg) volledige deficiëntie van het HPRT. Daarnaast worden er nog één, of enkele, ziektevormen onderscheiden die gepaard gaan met een intermediair verlies van HPRT-enzymactiviteit.

Kinderen met de ziekte van Lesch-Nyhan lijken de eerste maanden na de geboorte normaal (1-3). Pas na 3-4 maanden komen er neurologisch problemen aan het licht, zoals vertraagde motorische ontwikkeling, spasticiteit, hyperreflexie, choreatiforme bewegingen, e.d. Na verloop van tijd, tussen een leeftijd van 6 maanden tot 16 jaar, ontwikkelen de kinderen een opvallend automutilerend gedrag, in het bijzonder in de vorm van bijten op vingers en lippen. Lesch-Nyhan-patiënten hebben echter wel degelijk pijnsensatie, wat bijvoorbeeld blijkt uit hun uitingen tijdens het automutilerende gedrag. De automutilatie wordt daarom

gezien als een obsessief gedrag dat het kind probeert te beheersen, maar dat niet kan. Bij verder opgroeien blijken patiënten soms middelen te kunnen vinden om zichzelf te beheersen.

De meeste, doch zeker niet alle, patiënten met de ziekte van Lesch-Nyhan hebben een verlaagde intelligentie. Vroeg of laat ontstaan er nierstenen, bestaande uit urinezuur. Dit leidt secundair tot hematurie. Indien de nierstenen niet behandeld worden zal uiteindelijk een obstructieve uropathie ontstaan met nierfalen, meestal voor het tiende levensjaar. De meeste patiënten met de ziekte van Lesch-Nyhan hebben geen artritis door jicht, in tegenstelling tot het type patiënten met mildere HPRT-deficiënties (zonder neurologische ziekte). De verklaring hiervoor is eenvoudigweg dat de meeste patiënten met de ziekte van Lesch-Nyhan niet lang genoeg leven om gewrichtsproblematiek als gevolg van urinezuurophoping te ontwikkelen. Jichtknobbels als gevolg van de ophoping van urinezuur (tofi) ontwikkelen ze wel.

De pathogenese van de neurologische verschijnselen bij de ziekte van Lesch-Nyhan wordt niet goed begrepen. Omdat bij patiënten met positronemissietomografie een verlaagde dopa-decarboxylaseactiviteit in de hersenen is gevonden, is wel geopperd dat de neurologische verschijnselen het gevolg zijn van aantasting van de dopaminerge neurotransmissie en een dysbalans tussen verschillende neurotransmitters (10, 11). De hoop is dat in deze hoek aanknopingspunten te vinden zijn voor behandeling van de ernstige neurologische verschijnselen, waaronder het automotile gedrag.

De ziektevormen die gepaard gaan met een intermediair verlies van HPRT-enzymactiviteit, zijn duidelijk milder dan de ziekte van Lesch-Nyhan en komen op latere leeftijd aan het licht, tot zelfs op volwassen leeftijd (3, 9). Dit soort patiënten heeft artritis als gevolg van jicht en meestal geen neurologische verschijnselen. Deze groep aandoeningen wordt ook wel Kelley-Seegmiller-syndroom genoemd, een naamgeving die echter niet eenduidig is en voor verschillende varianten met partiële HPRT-deficiëntie wordt gebruikt, met of zonder neurologische verschijnselen (3). In feite is de onderverdeling van ziekten veroorzaakt door HPRT-deficiëntie in schijnbaar separate vormen kunstmatig, aangezien er een heel continuüm van uiteenlopende gevolgen van de deficiëntie van één en hetzelfde enzym mogelijk blijkt te zijn.

Het bekende ziektebeeld jicht is feitelijk een verzamelnaam voor een heterogene groep ziekten waarbij de urinezuurconcentratie in bloed verhoogd is. Het merendeel van de mensen met een verhoogde urinezuurconcentratie (ca. 80%) heeft hier overigens geen last hiervan (3). Er zijn vele oorzaken voor een verhoogde urinezuurconcentratie (5). Slechts ca 5% van de gevallen van jicht kan door een gedeeltelijke HPRT-deficiëntie worden verklaard.

Het geneesmiddel allopurinol is een remmer van xanthineoxidase, dat hypoxanthine en xanthine omzet in urinezuur (figuur 2, stap 6). Met dit medicijn kan een verlaging van de urinezuurconcentratie in serum verkregen worden en een vermindering van veel van de gevolgen van de hyperurikemie. De stijging van de

hypoxanthine- en xanthineconcentraties als gevolg van allopurinolbehandeling is een acceptabel bijeffect van de therapie, want deze stoffen zijn weinig schadelijk voor het lichaam. Hypoxanthine is veel beter oplosbaar dan urinezuur, waardoor het geen neerslag en niersteenvorming geeft. Door ophoping van xanthine kunnen echter wel nierstenen ontstaan. Het verdient daarom aanbeveling om naast toediening van allopurinol een dieet te geven dat een lage hoeveelheid purines bevat, d.w.z. geen vlees, vis en peulvruchten. Tevens dient te worden voorzien in een ruime vochtinname met bicarbonaat en/of citraatbevattende vloeistoffen, opdat er een voldoende overvloedige urineproductie is en de urine-pH verhoogd wordt. Urinezuur en xanthine lossen namelijk beter op bij een hoge pH. Allopurinol biedt helaas geen bescherming tegen de neurologische symptomen bij patiënten met de ziekte van Lesch-Nyhan. Hiervoor is tot dusver geen causale therapie voorhanden. De behandeling van de neurologische verschijnselen is daarom op dit moment palliatief van aard: met psychiatrische, gedragsmatige, farmacologische en medische hulpmiddelen wordt getracht te voorkomen dat patiënten zichzelf beschadigen en gestreefd naar een redelijk welbevinden (12).

#### Dankbetuiging

Wij danken W. Brussel, kinderarts, Arnhem, voor nuttig commentaar op het manuscript.

#### Literatuur

1. Berge G van den, Vincent M-F, Marie S. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berge G, eds. Inborn metabolic diseases, 3 ed. Springer, Berlijn 2000: 354-364.
2. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, eds. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2-e ed. Berlijn: Springer 2002; hierin met name hdst.23 Simmonds HA and van Gennip AH. Purine and pyrimidine disorders: 445-466.
3. Jinnah HA and Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill Company, 2001: 2537-2570.
4. Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill JP. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res.* 2000; 463: 309-326.
5. Young DS, Friedman RB. Effects of disease on clinical laboratory tests, AACC Press Washington, 4-th ed. 2001; vol 1: 3-797 - 3-802.
6. Puig JG, Mateos FA, Torres RJ, Buno AS. Purine metabolism in female heterozygotes for hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28: 950-957.
7. Alford RL, Redman JB, O'Brien WE, Caskey CT. Lesch-Nyhan syndrome: carrier and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 1995; 15: 329-338.
8. Simmonds HA. Purine and pyrimidine disorders. In: Holton JB. The inherited metabolic diseases, 2 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994: 297-330.
9. Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, Ramos T, Buno AS, Arcas J. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2000; 486: 15-21.
10. Nyhan WL. Dopamine function in Lesch-Nyhan disease. *Environ Health Perspect.* 2000; 108 Suppl 3: 409-411.

11. Saito Y, Takashima S. Neurotransmitter changes in the pathophysiology of Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Dev.* 2000; 22 Suppl 1: S122-131.
12. Harris JC. Psychosocial care of the child and family. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berge G, eds. *Inborn metabolic diseases*, 3 ed. Springer, Berlijn 2000: 69.

---

### Summary

*A patient with elevated urate and an X-linked hereditary disease. Janssens PMW, De Abreu RA, Hamel BCJ. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 370-375.*

A male baby is described having indistinct complaints during the first months of life. For quite a time the approach of the physicians was determined by the (as later came out) erro-

neously reported result of mutation analysis on the gene for hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HPRT) in the boy's mother. In fact, the mother was known to have a maternal half-brother with Lesch-Nyhan disease. At the age of 6 months uric acid was found to be increased in serum and urine, soon followed by the diagnosis of Lesch-Nyhan disease. A deletion in exon 4-8 of the HPRT-gene was demonstrated. The mother of the patient proved to be carrier of the disease. The child was given therapy with allopurinol to decrease the uric acid level. The child developed psychomotor retardation during the first 3.5 years of life, as is characteristic for Lesch-Nyhan disease.

*Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; diagnosis; purine metabolism; Lesch-Nyhan*

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 375-378

## Aromatisch-aminozuurdecarboxylasedeficiëntie. Een geval apart?

N.G.G.M. ABELING

Aromatisch-aminozuurdecarboxylase(AADC)-deficiëntie is een erfelijke stoornis in de biosynthese van de biogene amineneurotransmitters, die leidt tot een ernstig tekort aan serotonine en de catecholaminen, waaronder dopamine. Bij patiënten met deze stoornis werd echter een verhoogde excretie van dopamine in de urine waargenomen, hetgeen verklaard wordt door het normaal functioneren van het renale dopaminesysteem. Hieruit kan worden afgeleid dat althans in de proximale renale tubulus het AADC-enzym niet deficiënt is. Naast het gegeven dat deze hyperdopaminurie een additionele diagnostische parameter kan zijn, waarmee AADC-deficiëntie ook met urineonderzoek kan worden opgespoord, roept deze bevinding tevens de vraag op of AADC-deficiëntie wel gegeneraliseerd kan zijn. Vergelijkbare bevindingen zijn ook gedaan bij andere defecten in de neurotransmittersynthese, waarmee de beschreven bijzondere waarneming van ver strekkende betekenis kan zijn voor het inzicht in de pathofysiologie van dit type defecten.

*Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; AADC; neurotransmitterdefecten; renale dopaminesysteem; hyperdopaminurie; pathofysiologie*

---

Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentie: Drs. N.G.G.M. Abeling, Laboratorium Genetisch Metabole Ziekten, F0-224, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam  
E-mail: n.g.abeling@amc.uva.nl

### Casusbeschrijving

De patiënt die in dit artikel wordt gepresenteerd is eerder beschreven in ref 1. Het betreft een meisje dat op de leeftijd van één jaar voor het eerst werd onderzocht. Reden van onderzoek was een ontwikkelingsachterstand die was opgevallen vanaf de leeftijd van 9 maanden. Ook was er een lichte hypotonie met korte episodes van hypertonie. Opvallend was ook het af en toe optreden van opwaartse oogbewegingen, waarbij de ogen korte tijd naar boven weg dwaalden. Gedacht werd aan een mogelijke vroege vorm van epilepsie, maar een EEG- en MRI-onderzoek van het brein lieten geen afwijkingen zien.

Omdat van de beschikbare informatie alleen de lichte ontwikkelingsachterstand werd opgegeven bij de aanvraag voor metabool onderzoek, werd een breed, maar algemeen basisdiagnostisch programma uitgevoerd, waarbij geen afwijkingen werden gevonden. Een jaar later echter werd het meisje opnieuw onderzocht, ditmaal op dringend verzoek van de moeder die in een televisieprogramma een patiëntje had gezien met een neurotransmitterafwijking (tyrosinehydroxylasedeficiëntie). Zij was er van overtuigd dat haar dochter dezelfde aandoening moest hebben.

Bij analyse van neurotransmittermetaboliëten in een liquormonster werden sterk verlaagde concentraties van 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA), homovanillinezuur (HVA), methoxy-hydroxyfenylglycol (MHPG), en een duidelijk verhoogde concentratie van 3-O-methylDOPA (3-OMD) gevonden. Hiermee was snel duidelijk dat het ging om aromatisch-aminozuurdecarboxylase(AADC)-deficiëntie, hetgeen ook op enzymniveau door meting van de AADC-activiteit in plasma kon worden bevestigd.