

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.

Nauwkeurig klinisch onderzoek leerde ook dat achteraf gezien de eerder niet goed te verklaren symptomen zeer goed in het beeld van de AADC-deficiëntie te plaatsen waren. Met name de beschreven oogbewegingen, oculogyre crises genaamd, worden verklaard als een uiting van een cerebraal tekort aan dopamine, en zijn als zodanig zeer karakteristiek voor defecten in de biogene-aminen-neurotransmittersynthese. Hypotonie, dystonie (instabiele spierspanning) en verschijnselen als opvallend veel kwijlen kunnen aanwijzingen zijn voor een neurotransmitterafwijking. Vaak leidt een defect in de neurotransmittersynthese tot een Parkinson-achtig klinisch beeld. Immers bij deze stoornissen is, evenals bij de ziekte van Parkinson, sprake van een ernstig cerebraal tekort aan dopamine.

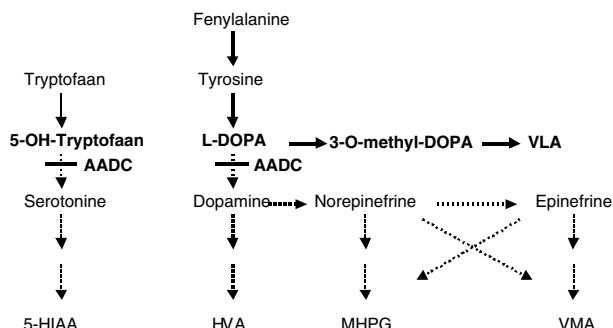
Ondanks de relatief milde klinische presentatie bij deze patiënt werd een behandeling ingesteld met een combinatie van een dopamine-D2-agonist en een selectieve remmer van monoamineoxidase.

Hierop werd een geleidelijke, maar duidelijke verbetering gezien van de oculogyre crises en de hypotonie.

Beschouwing

Pathofysiologische betekenis van hyperdopaminurie
AADC katalyseert de decarboxylering van L-DOPA en 5-hydroxytryptofaan onder vorming van dopamine respectievelijk serotonine (figuur 1). Uit dopamineproducerende cellen vrijgekomen dopamine (vrij dopamine) wordt in de lever geconjugeerd en als zodanig uitgescheiden. Het bijzondere van de beschreven casus bestaat uit de onverwachte bevinding die werd gedaan bij het metabolietenonderzoek van de urine. Bij analyse van de biogene aminen en hun metabolieten in de urine viel op dat het patroon deels in tegenspraak was met het vastgestelde defect. Er was, zoals verwacht, een sterk verhoogde uitscheiding van L-DOPA (dihydroxyfenylalanine); echter de uitscheiding van vrij dopamine, waarvan een tekort moest worden verwacht, bleek niet verlaagd, maar verhoogd te zijn. Ook de dopaminekataboliet HVA was verhoogd.

In eerste instantie werd gedacht aan een dieetfout, omdat bekend is dat bananen dopamine bevatten, en dat na het eten van bananen of extracten daarvan, grote hoeveelheden dopamine in de urine worden uit-



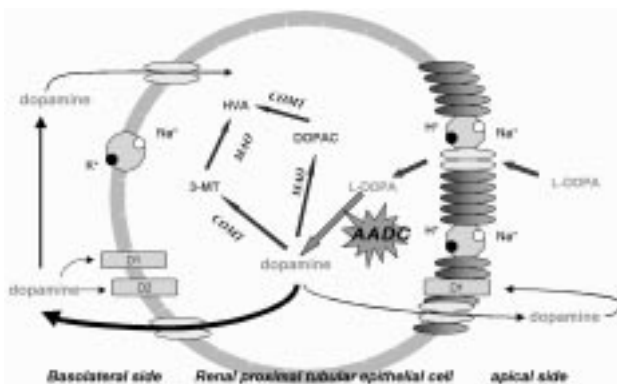
Figuur 1. Het metabole blok bij AADC-deficiëntie. DOPA, dihydroxyfenylalanine; 5-HIAA, 5-hydroxy-indolazijnzuur; HVA, homovanillinezuur; MHPG, methoxy-hydroxyfenylglycol; VMA, vanillyl-amandelzuur; VLA, vanillyl-melkzuur.

gescheiden. Dit kon echter worden uitgesloten door urine te analyseren na een gecontroleerd bananenvrij dieet. Overigens was alleen het vrije dopamine en niet, zoals bij bananenconsumptie, het geconjugeerde dopamine verhoogd.

Een verklaring voor dit metabole fenomeen kon uiteindelijk worden gevonden in de nefrologische literatuur, waarin het bestaan van het zgn. renale dopamine systeem wordt beschreven, dat is gelocaliseerd in de proximale renale tubulus (figuur 2; 2, 3). Dit systeem functioneert met behulp van een hoge, niet-neuronale AADC-activiteit, waarmee L-DOPA, dat na glomerulaire filtratie wordt opgenomen in de proximale tubulus, intracellulair wordt omgezet in dopamine, dat vervolgens uit de cel treedt, aan de buitenkant dopaminereceptoren activeert en zodoende bijdraagt aan de regulatie van de natriumdiurese. Eenmaal uit de cel wordt het (vrije) dopamine direct in de urine uitgescheiden en vormt zo de vrije dopaminefractie in de urine. Immers de tubuluscel bevat geen conjugerende enzymen; de geconjugeerde dopaminefractie in de urine is rechtstreeks afkomstig uit de bloedcirculatie en representeert het centraal en perifeer, extrarenaal geproduceerde dopamine, dat bij de patiënt erg laag was. Omdat in de tubuluscel wel de katabole enzymen mono-amino-oxidase (MAO) en catechol-O-methyltransferase (COMT) aanwezig zijn kunnen ook katabolieten van dopamine, waaronder HVA, worden geproduceerd, hetgeen het verhoogde HVA verklaart. Bij de patiënt is de excretie, dus het aanbod van L-DOPA, sterk verhoogd, waardoor het voorstelbaar is dat bij voldoende AADC-activiteit het dopamine in verhoogde mate wordt geproduceerd, c.q. uitgescheiden.

Biochemie en kliniek aromatisch-aminozuurdecarboxylase

Aromatisch-aminozuurdecarboxylase(AADC)-deficiëntie is een zeldzame neurotransmitterstoornis die leidt tot een gecombineerd defect in de synthese van catecholaminen en serotonine (de biogene aminen), (figuur 1). De eerste casus is beschreven in 1990 (4); sindsdien zijn er diverse nieuwe patiënten beschreven (1, 5-13). De leeftijd van presentatie is meestal in de eerste levensjaren, maar inmiddels zijn er ook volwassen patiënten bekend en is er duidelijk grote variatie in genotype en fenotype. Er is slechts één gen



Figuur 2. Het renale dopaminesysteem.

bekend dat codeert voor AADC, maar er is wel sprake van weefsel-specifieke expressie, zodanig dat er twee typen AADC worden onderscheiden, uitsluitend naar de weefsels waarin het enzym tot expressie komt, en wel het neuronale en het niet-neuronale AADC.

De klinische presentatie kan variëren van mild tot ernstig en met expressie van slechts één tot een groot aantal symptomen, maar wel met een progressief verloop. Mogelijke symptomen zoals deze in willekeurige combinaties en volgorde kunnen voorkomen zijn psychomotorische retardatie, hypotonie, dystonie, abnormale bewegingen, tremoren (parkinsonisme), ptosis van de oogleden en oculogyre crises. Temperatuurinstabiliteit, slaapproblemen, excessief transpireren en kwijlen worden algemeen gezien.

Diagnostiek

De biochemische diagnostiek bestaat uit het vaststellen in liquor van verlagingen van de eindmetabolieten van de biogene aminen: HVA, MHPG en 5-HIAA en verhogingen van de substraten van AADC: L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), 5-hydroxytryptofaan (5HTP) en van het alternatieve product van L-DOPA, 3-O-methylDOPA (3-OMD). In urine is de excretie van het vervolproduct van 3-OMD, vanillyl-melkzuur (VLA) verhoogd, hetgeen m.b.v. organischezuur-analyse kan worden gedetecteerd, waardoor het mogelijk is om AADC-deficiëntie op te sporen in het 'klassieke' basisdiagnostisch onderzoek.

Ter bevestiging van de vermoede diagnose wordt AADC in plasma gemeten. Tenslotte is ook mutatie-analyse mogelijk om het defect op DNA-niveau te bevestigen en nader te karakteriseren.

Behandeling

Behandelingsopties voor AADC-deficiëntie zijn gebaseerd enerzijds op pogingen om een eventuele restactiviteit te stimuleren m.b.v. extra cofactor, vitamine B6, het gebruik van dopamine-agonisten, al dan niet in combinatie met remmers van de afbraakenzymen (MAO, COMT) om de restproductie van de biogene aminen zoveel mogelijk te conserveren.

Conclusie

De verhoging van het vrije dopamine in de urine van de AADC-deficiënte patiënt geeft aan dat er in de nier wel degelijk AADC-activiteit moet bestaan, terwijl de AADC-activiteit van plasma afwezig is. Inmiddels is door ons reeds bij 12 andere AADC-deficiënte patiënten hyperdopaminurie vastgesteld, zodat aangenomen mag worden dat het niet om een incidentele waarneming gaat, maar om een karakteristiek, zij het controversieel, verschijnsel bij deze neurotransmitterafwijking. De hyperdopaminurie kan dus zelfs gezien worden als een diagnostische parameter voor AADC-deficiëntie, waarmee tevens de mogelijkheden om AADC-deficiëntie op te sporen middels onderzoek in urine zijn uitgebreid. Een verdergaande conclusie lijkt dan ook gewettigd, dat het te eenvoudig is om aan te nemen dat het bij deze stoornis om een compleet en gegeneraliseerd enzymdefect gaat. De beschreven casus toont aan dat er ten-

minste één compartiment is waar de activiteit niet deficiënt is, en er zijn redenen om aan te nemen dat de renale tubulus wellicht niet het enige compartiment is waarin dit het geval is.

Uitgebreid mutatieonderzoek, expressiestudies en metabool onderzoek zullen nodig zijn om de pathobiochemische kenmerken van deze stoornis verder op te helderen. Hierin staat AADC-deficiëntie niet alleen, want ook bij de andere inmiddels bekende neurotransmitterafwijkingen zijn vergelijkbare discrepanties als bij de hier gepresenteerde patiënt waarneembaar. Zodoende moet men zich de vraag stellen of complete en gegeneraliseerde defecten van de neurotransmittersynthese wel met het leven verenigbaar zijn. Immers het functioneren van het sympatische zenuwstelsel is moeilijk voorstelbaar zonder deze stoffen.

De hier beschreven casus kan worden beschouwd als model voor de complexiteit van stoornissen in het neurotransmittermetabolisme, en toont tevens aan dat er door consequente metabole diagnostiek en onderzoek op zowel metaboliet-, enzym- als DNA-niveau nog veel geleerd kan worden van deze intrigerende en veelal goed behandelbare aandoeningen. Tenslotte is het ook de taak van de klinisch chemicus om met behulp van deze nieuwe bevindingen de diagnostiek verder aan te scherpen. Onze ervaringen met deze diagnostiek hebben geleerd dat er nog steeds veel patiënten niet of in een te laat stadium worden opgespoord.

Literatuur

1. Abeling NGGM, van Gennip AH, Barth PG, van Cruchten A, Westra M, Wijburg FA. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency: a new case with mild clinical presentation and unexpected laboratory findings. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 240-242.
2. Aperia A, Eklöf A, Holtbäck U, Nowicki S, Sundelöf M, Greengard P. The renal dopamine system. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 871-873.
3. Abeling NGGM, Brautigam C, Hoffmann GF, Barth PG, Wevers RA, Jaeken J, Fiumara A, Knust A and van Gennip AH. Pathobiochemical implications of hyperdopaminuria in patients with aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 325-328.
4. Hyland K, Clayton PT. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency in twins. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 301-304.
5. Korenke GC, Christen HJ, Hyland K, Hunneman DH, Hanefeld F. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency: an extrapyramidal movement disorder with oculogyric crises. *Eur J Pediatr Neurol* 1997; 2/3: 67-71.
6. Maller A, Hyland K, Milstien S, Baggioni I, Butler IJ. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency: clinical features, diagnosis, and treatment of a second family. *J Child Neurol* 1997; 12: 349-354.
7. Fiumara A, Wevers RA, Barone R, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: the first Italian case. *J Inher Metab Dis* 1998; 21 (supplement 2): 5.
8. Hyland K, Chang YT, Arnold LA, Brautigam C, Sharma RK, Hoffmann GF. Aromatic L-aminoacid decarboxylase responsive to levodopa: identification of an active site glycine in exon three. *J Inher Metab Dis* 1998; 21 (supplement 2): 4.
9. Swoboda KJ, Hyland K, Goldstein DS, Kuban KCK, Arnold LA, Holmes CS, Levy HL. Clinical and therapeutic observations in aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. *Neurology* 1999; 53: 1205-1211.

10. Brautigam C, Wevers RA, Hyland K, Sharma RK, Knust A, Hoffmann GF. The influence of L-Dopa on methylation capacity in aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency: biochemical findings in two patients. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 321-324.
11. Burlina AB, Burlina AP, Hyland K, Bonafe L, Blau N. Autistic syndrome and aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24 (supplement 1): 34.
12. Sequeira S, Calado E, Wevers R. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24 (supplement 1): 34.
13. Fiumara A, Brautigam C, Hyland K, Sharma R, Lagae L, Stoltenborg B, Hoffmann GF, Jaeken J, Wevers RA. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency with hyperdopaminuria. Clinical and laboratory findings in response to different therapies. *Neuropediatrics* 2002; 33: 203-208.

Summary

Aromatic amino acid decarboxylase deficiency. Something special? Abeling NGGM. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 375-378.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 378-381

Een aangeboren metabole stoornis bij een ruim 30-jarige man met progressief neurologisch lijden met cataract, xanthomen en diarree

F.A.J.T.M. van den BERGH¹, J. J.W. PRICK², A. VERRIPS³, F.S.M. ZIJLSTRA⁴ en R.A. WEVERS⁴

De ziektegeschiedenis van een 31-jarige man wordt beschreven met chronische diarree, een langzaam progressief neurologisch beeld met piramidale, cerebellaire verschijnselen, progressieve polyneuropathie (PNP) en globale geestelijke achteruitgang. De klachten kwamen familiair voor. Op 31-jarige leeftijd, zeven jaar na het stellen van de diagnose PNP, werd de patiënt in ons ziekenhuis neurologisch onderzocht waarbij met name de peesxanthomen en de spraakstoornissen opvielen. Omdat de neuroloog bekend was met dit bijzondere symptomencomplex, werd hier uiteindelijk de diagnose gesteld: cerebrotendineuze xanthomatosis (CTX). Deze stoornis in de galzuursynthese, een deficiëntie van het enzym sterol-27-hydroxylase, is in Nederland bij slechts een veertigtal patiënten aangetoond. CTX is een zeld-

Aromatic amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is an inborn error in the biosynthesis of the biogenic amine neurotransmitters, leading to a serious lack of serotonin and catecholamines, one of which is dopamine. However, in the urine of patients with the disorder, surprisingly an increased excretion was usually observed. This could be explained by normal, AADC-dependent functioning of the renal dopamine system, from which we can derive that at least in the proximal renal tubule the AADC enzyme is not deficient. Apart from the apparent usefulness of hyperdopaminuria as an additional parameter for detecting AADC deficiency in the metabolic screening in urine, this finding also implicates that the existence of a truly generalised deficiency of AADC might be doubtful. As comparable findings have been done in other defects in the biosynthesis of neurotransmitters, the peculiar finding of hyperdopaminuria in AADC deficiency might be of considerable importance for a better insight in the pathophysiology of this type of defects.

Keywords: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; AADC; neurotransmitter defects; renal dopamine system; hyperdopaminuria; pathophysiology

zame, autosomaal recessieve, behandelbare metabole stoornis. Vroegtijdige medicatie kan de invaliderende neurologische en atherosclerotische afwijkingen voorkómen. De diagnose moet echter wel in een zo vroeg mogelijk stadium gesteld worden, hetgeen bij onze patiënt helaas niet het geval was.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; cerebrotendineuze xanthomatosis; CTX; galzuursynthesedefect; sterol-27-hydroxylasedeficiëntie

Casusbeschrijving

Klinische presentatie

De hier beschreven man vertoonde in de loop van zijn eerste twintig levensjaren een progressief neurodegeneratief lijden met vooral cerebellaire en pyramidebaanverschijnselen. Daarnaast bestonden er sok- en handschoenvormige gevoelsstoornissen, zoals deze gezien worden bij een polyneuropathie. Het electro-myogram toonde een z.g. gemengde axonaal-demyeliniserende polyneuropathie. CT en later ook MRI van het brein toonden cerebellaire atrofie.

De patiënt was van jongs af aan woonachtig in tehuizen, aanvankelijk vooral wegens gedragsmatige problematiek (impulsregulatiestoornissen bij mentale

Afdeling Laboratorium¹ en Neurologie², Medisch Spectrum Twente, Enschede, Afdeling Neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen³ en Laboratorium voor kindergeneeskunde en neurologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen⁴

Correspondentie: Dr. F.A.J.T.M. van den Bergh, Afdeling Laboratorium, Medisch Spectrum Twente, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede.

E-mail: F.vandenbergh@ziekenhuis-mst.nl