

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23321>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

of dalende incidenties lijkt een gedetailleerdere studie naar de Nederlandse situatie noodzakelijk.

Dr. B.P. Cats, Vakgroep Kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht. Mevr.Drs. N.E. Schalijs-Delfos, Vakgroep Oogheelkunde, Rijksuniversiteit, Utrecht.

Correspondent: Dr. B.P. Cats, neonatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Postbus 18009, 3501 CA Utrecht.

LITERATUUR

- 1 Schappert-Kimmyzer J. Causes of severe visual impairment in children and their prevention. *Doc Ophthalmol* 1975; 39: 213-48.
- 2 Pol BAE van der. Inventarisatie van blinde en slechtziende kinderen in de Nederlandse instituten op 1 januari 1980. Interne communicatie van de Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, Leeuwarden, 1985.
- 3 Cats BP, Tan KEWP. Blindness and partial sight due to retinopathy of prematurity in the Netherlands: 1975-1987 *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1186-93.

- 4 Tan KEWP, Cats BP. Why is there an increase in ROP in recent years? *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1991;241:37-40.
- 5 Schuil J. Een overzicht van de verschillende blindheidsoorzaken gedurende de laatste dertig jaar. De veranderende populatie van het Centrum Bartimeus. Samenvatting voordrachten Symposium Kinder oogheelkunde; uitgever: Dienst Public Relations en Voorlichting, Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, Amsterdam, 1990;10-15.
- 6 Persoonlijke communicaties Nederlandse NICU vertegenwoordigers.
- 7 Verloove-Vanhorick SP, Verwey RA. Project on preterm and small for gestational age infants in the Netherlands 1983. Thesis, Universiteit van Leiden, 1987.
- 8 Schollin J, Crafoord S, Stenström I, et al. Severe retinopathy of prematurity in infants from the southern regions of Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1994;83:408-11.
- 9 Arroe M, Peitersen B. Retinopathy of Prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Scand* 1994;83:501-5.
- 10 Keith CG, Doyle LW. Retinopathy of prematurity in extremely low birthweight infants. *Pediatrics* 1995;95:42-5.

Aanvaard 20 december 1995.

Casuïstische mededelingen

Variant-vormen van fenylketonurie in Nederland

M. DURAN, J.B.C. DE KLERK, J.A.M. SMEITINK EN B.T. POLL-THE

SAMENVATTING

Bij de bevolkingscreening van pasgeborenen op fenylketonurie worden niet alleen kinderen met fenylalaninehydroxylase-deficiëntie opgespoord, maar ook kinderen met een erfelijke stoornis in het metabolisme van de bij de enzymreactie benodigde cofactor tetrahydrobiopterine. In de afgelopen 20 jaar werden in Nederland vier patiënten met een dergelijke stoornis gevonden. De aanvullende diagnostiek, nodig voor het stellen van een correcte diagnose, wordt in dit artikel beschreven. Tevens wordt het klinisch beloop van de zogenaamde variante patiënten beschreven. Behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet staat niet op de voorgrond; om neurologische schade te voorkomen moet de productie van de neurotransmitters dopamine en serotonine op peil gehouden worden. Dit kan soms door behandeling met tetrahydrobiopterine alleen; in andere gevallen is suppletie van de voorlopers dihydroxyfenylalanine (dopa) en 5-hydroxytryptofaan noodzakelijk.

SUMMARY

Neonatal screening for phenylketonuria not only detects patients with classical deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase, but also reveals those with an inherited defect in the metabolism of the essential cofactor tetrahydrobiopterin. Four patients with a cofactor defect were diagnosed in the Netherlands in the past 20 years. Additional dia-

gnostic procedures necessary for establishing a correct diagnosis are described, and the clinical evolution of these variant patients are given. Treatment with a phenylalanine restricted diet is not primarily indicated; however, in order to prevent neurologic damage it is essential to ensure adequate production of the neurotransmitters dopamine and serotonine. In some patients this can be achieved by monotherapy with tetrahydrobiopterin while other patients will need supplementation with precursors, viz. dihydroxyphenylalanine (dopa) and 5-hydroxytryptophan.

INLEIDING

Sedert twintig jaar wordt in Nederland met succes screening bij pasgeborenen op fenylketonurie (PKU) uitgevoerd. Tot 1994 zijn in totaal 215 patiënten opgespoord.¹

Toen in 1974 in Nederland de screening op PKU werd gestart, was deze gericht op het aantonen van de klassieke fenylalaninehydroxylasedeficiëntie. Uitgangspunt voor de landelijke screening was het succes van vroegtijdige behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet, dat toen al een aantal jaren bekend was.² Dieetbehandeling is erop gericht om de plasmafenylalanineconcentratie zo laag mogelijk te houden. In de praktijk wordt gestreefd naar plasmaconcent-

traties van 0,20-0,50 mmol/l (gezonde controles 0,07±0,01 mmol/l). Vrijwel alle patiënten met een hoge mate van therapietrouw vertonen een normale ontwikkeling.

Tegelijk met de start van de screening in Nederland verschenen de eerste publikaties vanuit Heidelberg en Londen over PKU-patiënten die ondanks adequate dieetbehandeling met fenylalanine-beperking ernstige progressieve neurologische symptomen ontwikkelden.^{3,4} Op basis van deze symptomatologie werd de benaming 'maligne hyperfenylalaninemie' of 'variant PKU' geïntroduceerd. In vervolgstudies werd aangetoond dat deze patiënten leden aan een stoornis in het metabolisme van tetrahydrobiopterine, de cofactor die nodig is bij de omzetting van fenylalanine in tyrosine, maar ook bij die van tyrosine in L-dihydroxyfenylalanine (dopa) en van tryptofaan in 5-hydroxytryptofaan.^{5,6} Deze laatste defecten leiden tot een tekort van de neurotransmitters dopamine en serotonine.

In Nederland werden -evenals in andere landen- protocollen ontwikkeld om bij alle pasgeboren patiënten met PKU/hyperfenylalaninemie na te gaan of er sprake is van de zogenaamde variante vormen. In 1980 werd begonnen om bij alle nieuwe patiënten een orale belastingstest met tetrahydrobiopterine te doen. Tot nu toe werden 4 patiënten met een stoornis in het biopterinemetabolisme opgespoord. Het aantal variante vormen komt goed overeen met de wereldwijde ervaring die leert dat 1-3% van de PKU-patiënten behoort tot de variant-categorie.⁵ Uitzondering zijn sommige Aziatische landen, waar de genfrequentie van de variant-vormen veel hoger is. De diagnostiek, de behandeling en het beloop van de tot dusver in Nederland gediagnostiseerde patiënten worden hieronder beschreven.

BIOCHEMISCHE ACHTERGROND

Tetrahydrobiopterine (BH₄), de actieve cofactor bij de

hydroxylasereacties, wordt door de mens gesynthetiseerd uit guanosine-trifosfaat (GTP), één van de algemeen voorkomende nucleotiden (fig. 1). Deficiënties van twee enzymen in de syntheseroute zijn klinisch van belang, GTP-cyclohydrolase (GTPch) en 6-pyruvoyltetrahydropterinesynthetase (PTPS). Bij het verbruik van BH₄ tijdens de hydroxylase-reactie wordt dihydrobiopterine (BH₂) gevormd. Uit deze laatste stof kan het BH₄ weer teruggewonnen worden door de werking van het enzym dihydropteridinereductase (DHPR). Hierdoor kan een eenmaal gesynthetiseerd molecuul BH₄ vele malen hergebruikt worden alvorens het door katabole enzymen (waaronder xanthineoxydase) verloren gaat. Het is daarom goed voorstelbaar dat toediening van exogeen BH₄ een (kortdurende) normalisering van het fenylalanine-tyrosine-tryptofaan-metabolisme geeft bij patiënten die zelf geen BH₄ maken of het niet kunnen terugwinnen. Dit concept vormt de basis voor de aanvullende diagnostiek van 'variant-PKU'.

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

Iedere nieuwe PKU-patiënt wordt verwezen naar een universitaire kinderkliniek. Bij opname wordt een orale BH₄-belastingstest gedaan. Deze hoeft aanvang van de dieetbehandeling met niet meer dan 8 uur te vertragen. De test wordt als volgt uitgevoerd.^{7,8} Een kleine urineportie (20 ml) wordt opgevangen bij opname voor de analyse van pterinen. Vlak voor de eerstvolgende voeding wordt bloed afgenomen voor de bepaling van plasma-fenylalanine. Uit dit bloed worden tevens erythrocyten geïsoleerd voor de bepaling van de activiteit van het enzym dihydropteridinereductase. Vervolgens krijgt de patiënt per sonde een oplossing van 20 mg BH₄ per kg lichaamsgewicht en aansluitend een normale voeding. Bloedmonsters voor de bepaling van plasma-fenylalanine worden genomen op tijdstippen 4 en 8 uur na de BH₄-belasting. Er wordt urine opgevangen in de periode tussen 4 en

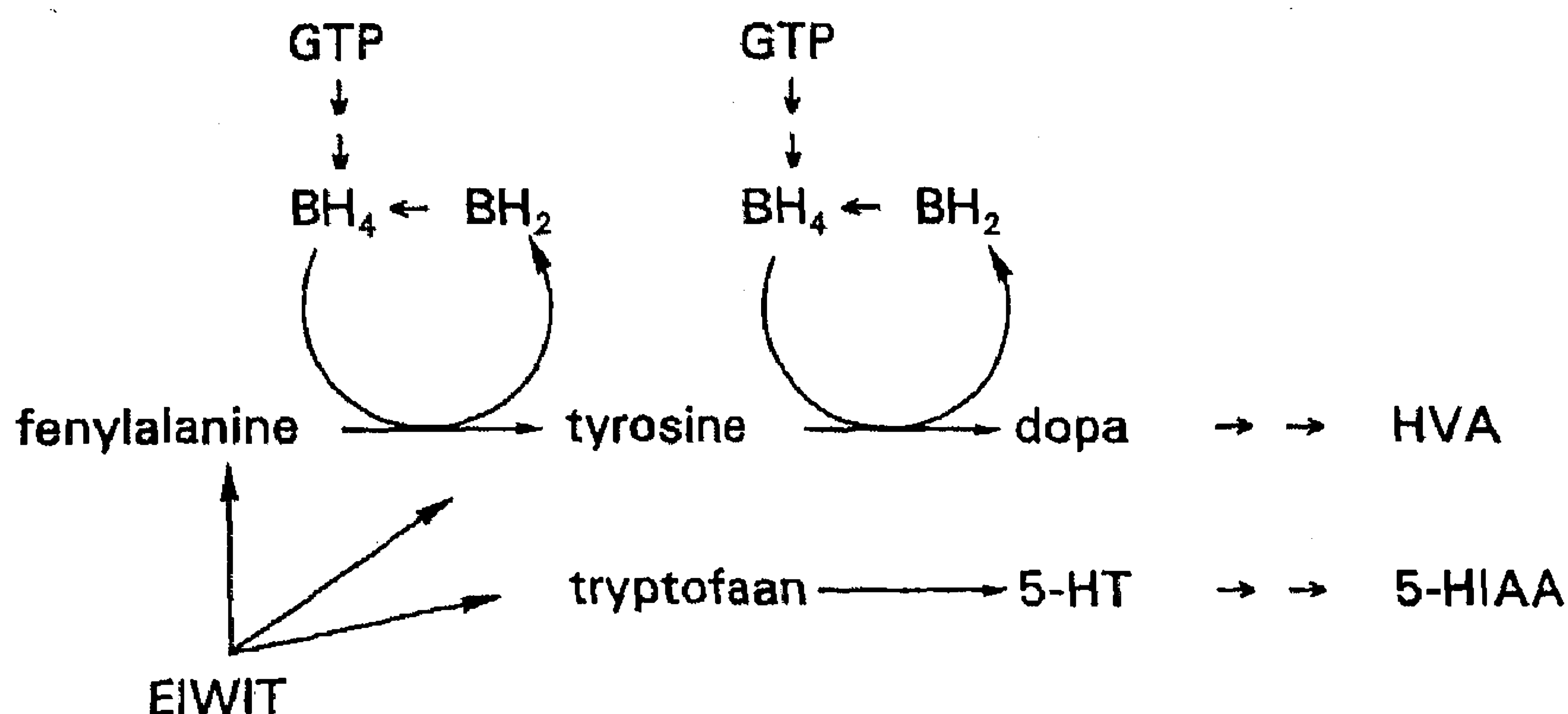


Fig 1. Invloed van de biopterine-huishouding op het metabolisme van de aminozuren fenylalanine, tyrosine en tryptofaan. GTP= guanosine-trifosfaat; BH₄ = tetrahydrobiopterine; BH₂ = dihydrobiopterine; dopa= dihydroxyfenylalanine; 5-HT= 5-hydroxytryptofaan; HVA= homovanillinezuur; 5-HIAA= 5-hydroxyindolazijnzuur. De concentraties van HVA en 5-HIAA dienen te worden gemeten in de liquor.

8 uur na belasting, wederom voor de bepaling van pterinen. Wanneer de plasma-fenylalanineconcentratie slechts matig is verhoogd (0,2-0,6 mmol/l) wordt de BH₄-test aangevuld met een orale fenylalaninebelasting (100 mg/kg), die 3 uur vóór de BH₄ wordt gegeven.⁹

De interpretatie van deze test is als volgt. Patiënten met deficiëntie van één van de enzymen van de BH₄-biosynthese vertonen een scherpe daling van het plasma-fenylalanine. Patiënten met een defect in de recycling van biopterine (DHPR) reageren veel minder sterk. Analyse van pterinen in de urine vóór belasting toont een zeer lage biopterineconcentratie bij patiënten met een stoornis in de biosynthese (GTPch of PTPS) en een hoge concentratie van biopterine (voornamelijk BH₂) bij patiënten met het recycling-defect (DHPR). De pterine-analyse in de urine ná belasting dient om te controleren of er een normale intestinale absorptie van het BH₄ heeft plaatsgevonden. Bepaling van dihydropteridinereductase in erythrocyten dient om een deficiëntie van dit enzym met zekerheid uit te sluiten. Vanzelfsprekend moet ook een vermoede deficiëntie van één van de enzymen van de biosynthese van BH₄ worden bevestigd. Dit kan door enzymonderzoek in erythrocyten en gekweekte huidfibroblasten (Dr. N. Blau, Kinderspital, Zürich, Zwitserland).

PATIËNTEN

Patiënt A, een meisje, werd in 1985 in Nederland geboren als tweede kind van verwante Turkse ouders. De fenylalanineconcentratie bedroeg bij de Guthrie-screening op de elfde levensdag 0,8 mmol/l. Een eerste BH₄-test (7,5 mg/kg) bij opname op de leeftijd van drie weken liet een geringe daling zien van fenylalanine: 0,75 mmol/l bij de start en 0,55 mmol/l na 8 uur. Het uitscheidingspatroon van pterinen was niet informatief. Op grond van deze dubieuze resultaten werd enige weken later wederom een BH₄-test gedaan met de toen algemeen aanvaarde dosering van 7,5 mg/kg. Er werd een fenylalaninedaling van 1,0 tot 0,86 mmol/l gezien, opnieuw zeer gering. Patiënte werd behandeld als klassieke HPA-patiënt met een fenylalaninebeperkt dieet. Op de leeftijd van twee jaar bleek zij ernstige neurologische symptomen te hebben: algehele hypotonie met athetoïde bewegingsonrust van de armen en een ontwikkelingsniveau van 6 maanden. In verband hiermee werd de biopterinediagnostiek aangescherpt: een BH₄-test met 20 mg/kg⁷ en een bepaling van de activiteit van dihydropteridinereductase in erythrocyten. Deze activiteit bleek zeer laag te zijn, terwijl er nu eindelijk een duidelijke reactie was op de (verhoogde) BH₄-toediening. Behandeling met de neurotransmitter-precursors L-dopa (+ carbidopa) en 5-hydroxytryptofaan gaf geen regressie van de neurologische symptomen. De huidige klinische toestand van de patiënt kenmerkt zich door ernstige mentale achterstand, microcefalie en spastische tetraplegie met dystonie.

Patiënt B, een jongen, werd in 1988 geboren als eerste kind van niet verwante ouders, oorspronkelijk van Indonesische herkomst. Bij opname bestond een plasma-fenylalanineconcentratie van 2,7 mmol/l. Tijdens de BH₄-test (20 mg/kg) daalde het fenylalanine na 8 uur tot onder 0,5 mmol/l. De biopterine-uitscheiding in de urine was extreem laag ten gevolge van een deficiëntie van 6-pyruvoyltetrahydropterinesynthetase. Op de leeftijd van vijf maanden werd medicatie met L-dopa, carbidopa en 5-hydroxytryptofaan gestart op geleide van lage concentraties van homovanillinezuur en 5-hydroxyindolazijnzuur in de liquor. Het kind had op de leeftijd van zeven jaar een ontwikkelingsniveau van vier en een half jaar met een duidelijke achterstand in de taal-spraakontwikkeling. Overigens werden er behalve een licht gestoorde coördinatie geen afwijkingen gevonden.

Patiënt C, een jongen, geboren in 1993 als eerste kind van gezonde, niet-verwante Nederlandse ouders, werd gescreend op de 10^e levensdag. De fenylalanineconcentratie in het hielprikbloed bedroeg 0,79 mmol/l. De BH₄-test werd drie dagen later verricht; er trad een daling op van het fenylalanine van 0,61 mmol/l tot 0,14 mmol/l binnen vier uur. De uitscheiding van biopterine was extreem laag. Op basis van deze waarden werd gestart met orale substitutietherapie met BH₄ (2,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag). Vanaf dat moment (nu meer dan twee jaar) zijn de plasma-fenylalanineconcentraties altijd normaal geweest. Het liquoronderzoek leverde normale concentraties op van homovanillinezuur en 5-hydroxyindolazijnzuur. De activiteit van het enzym 6-pyruvoyltetrahydropterinesynthetase in erythrocyten was sterk verlaagd. Hiermee werd de diagnose bevestigd. Deze patiënt werd verder met zogenaamde monotherapie behandeld; hij vertoont een normale psychomotorische ontwikkeling. In de eerste twee levensjaren is nog driemaal een bepaling van neurotransmitter-metabolieten in liquor gedaan. Steeds werden voor de leeftijd normale waarden gevonden.

Patiënt D, een meisje van Nederlandse afkomst, werd gescreend op de achtste levensdag. Er werd een fenylalaninewaarde van 0,32 mmol/l gevonden. Deze werd beoordeeld als dubieus verhoogd, waarna volgens protocol een tweede screening volgde op de tiende levensdag. Deze leverde een waarde van 0,42 mmol/l. Vervolgens werd patiënte verwezen. Bij opname werd een plasma-fenylalanine gemeten van 0,28 mmol/l. Hierop werd een gecombineerde fenylalanine/BH₄-belastingstest gedaan. Na oploop van fenylalanine tot 0,75 mmol/l trad een snelle daling op tot 0,1 mmol/l na 8 uur. De uitscheiding van biopterine in de urine was laag maar niet zo laag als bij patiënten met een totaal defect van de BH₄-synthese. Dit werd bevestigd door meting van het enzym PTPS in erythrocyten, die een restactiviteit van 17% vergeleken met controles liet zien. Haar moeder, die volstrekt normale fenylalanineconcentraties heeft, vertoont een vergelijkbare restactiviteit. Gezien de normale concentraties van neurotransmitter-metabolieten in de liquor werd patiënte behandeld met monotherapie BH₄. Op de leeftijd van twee maanden werd zij acuut opgenomen met een grote intraparenchymateuze bloeding links fronto-temporaal, met

doorbraak naar het ventrikelsysteem. Stollingsonderzoek toonde een deficiëntie van de vitamine K-afhankelijke factoren, die normaliseerden onder vitamine K-therapie. Als restverschijnsel na dit incident bestaat er een geringe hemiparese.

DISCUSSIE

De chronische toxiciteit van een sterk verhoogde fenylalanineconcentratie is een bekend – zij het nog steeds onbegrepen – fenomeen. Mentale retardatie en neurologische problematiek kan bij klassieke PKU worden voorkomen door toepassing van een fenylalaninebeperkt dieet. Bij de erfelijke defecten in het biopterinemetabolisme is de situatie geheel anders, omdat tetrahydrobiopterine tevens nodig is bij de enzymatische omzetting van tyrosine in dopa en van tryptofaan in 5-hydroxytryptofaan. Hierdoor bestaat het risico dat bij patiënten met een onvoldoende aanbod van BH_4 een tekort aan de neurotransmitters dopamine en serotonine ontstaat. Bij het meest voorkomende defect in de biosynthese van BH_4 , PTPS-deficiëntie, zijn een gegeneraliseerde en een zogenaamde perifere vorm beschreven.⁵ De differentiële diagnostiek kan uitsluitend gebeuren door meting van neurotransmittermetabolieten in de liquor.

Patiënt B is geklassificeerd als lijdend aan de gegeneraliseerde vorm, patiënt C heeft de perifere vorm. Voor de behandeling heeft dit consequenties: patiënt C kan met monotherapie BH_4 behandeld worden, terwijl patiënt B extra L-dopa, carbidopa en 5-hydroxytryptofaan nodig heeft. Ondanks zorgvuldige gecombineerde therapie vanaf de leeftijd van 5 maanden heeft hij een achterstand in mentale ontwikkeling. Men moet zich afvragen of de basis hiervoor in de eerste vijf maanden, tijdens monotherapie, werd gelegd. In geen van de BH_4 -synthesedefecten is behandeling met een fenylalanine-arm dieet geïndiceerd. Bij patiënt D bestaat nog onduidelijkheid omtrent de definitieve diagnose. Haar moeder had dezelfde rest-activiteit van het enzym in erythrocyten en reageerde op identieke wijze op een gecombineerde fenylalanine/ BH_4 -belastingstest. Vader had een volstrekt normale enzymactiviteit. Het is niet ondenkbaar dat moeder en dochter heterozygoot zijn voor PTPS-deficiëntie. Het feit dat patiënt D een duidelijke verhoogde fenylalanineconcentratie had, bestempelt haar (voorlopig?) als patiënt.

Is de prognose voor patiënten met een BH_4 -synthesedefect relatief goed, de patiënten met een defect in de recycling van BH_4 zijn over het algemeen veel slechter af. Behandeling met BH_4 is ondoenlijk aangezien per dag zeer grote hoeveelheden BH_4 zouden moeten worden toegediend. Anderzijds levert behandeling met een fenylalaninebeperkt dieet geen soelaas voor

het probleem in de vorming van dopamine en serotonine. In het algemeen is het derhalve bijzonder moeilijk om bij patiënten met een deficiëntie van dihydropteridinereductase neurologische schade te voorkomen, zelfs als behandeling zeer vroeg wordt begonnen. Idealiter zou deze behandeling moeten bestaan uit een fenylalaninebeperkt dieet, de combinatie van dopa, carbidopa en 5-hydroxytryptofaan, en folinezuur om intracerebraal folaattekort te bestrijden. Bij patiënt A is de juiste behandeling te laat begonnen en is irreversibele schade opgetreden.

Screening van alle pasgeborenen op PKU heeft zijn waarde reeds lang bewezen. Het is nu ook duidelijk geworden dat nadere diagnostiek van alle PKU- en HPA-patiënten, gericht op het opsporen van defecten in het biopterinemetabolisme, van groot belang is om de kleine groep patiënten met variant-vormen van PKU zo goed mogelijk te kunnen behandelen. Waarschijnlijk zal de behandeling met BH_4 en neurotransmitterprecursors levenslang moeten worden volgehouden.

Dr. M. Duran, dr. J.A.M. Smeitink en prof. dr. B.T. Poll-The, Het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Nieuwe Gracht 137, 3512 LK Utrecht. Drs. J.B.C. Klerk, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam. Correspondent: Dr. M. Duran, klinisch chemicus.

LITERATUUR

- 1 Verkerk PH. Twintig jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2302-5.
- 2 Woolf LI, Griffiths R, Moncrieff A. Treatment of phenylketonuria with a diet low in phenylalanine. *Br Med J* 1955;1:57-64.
- 3 Bartholomé K. A new molecular defect in PKU. *Lancet* 1974;2:1580.
- 4 Smith I, Clayton BE, Wolff OH. New variant of phenylketonuria with progressive neurological illness unresponsive to phenylalanine restriction. *Lancet* 1975;1:1108-11.
- 5 Dhondt JL. Tetrahydrobiopterin deficiencies: preliminary analysis from an international survey. *J Pediatr* 1984;104:501-8.
- 6 Niederwieser A, Leimbacher W, Curtius HC, et al. Atypical phenylketonuria with 'dihydrobiopterin synthetase' deficiency. Absence of phosphate-eliminating enzyme activity demonstrated in liver. *Eur J Pediatr* 1985;144:13-6.
- 7 Curtius HC, Niederwieser A, Viscontini M, et al. Atypical phenylketonuria due to tetrahydrobiopterin deficiency. Diagnosis and treatment with tetrahydrobiopterin, dihydrobiopterin, and sepiapterin. *Clin Chim Acta* 1979;93:251-61.
- 8 Endres W, Ibel H, Kierat L, et al. Tetrahydrobiopterin and 'non-responsive' dihydropteridine reductase deficiency. *Lancet* 1987;2:223.
- 9 Ponzzone A, Guardamagna O, Spada M, et al. Differential diagnosis of hyperphenylalaninemia by a combined phenylalanine-tetrahydrobiopterin loading test. *Eur J Pediatr* 1993;152:655-61.

Aanvaard 22 november 1995.