

Serinedeficiëntie

T.J. de KONING, L.W.J. KLOMP, I.E.T. van den BERG, L. DORLAND en R. BERGER

Serinesynthesestoornissen zijn een recent ontdekte groep van stofwisselingsziekten die leiden tot een tekort aan het aminozuur serine. Tot op heden zijn er twee defecten beschreven, te weten 3-fosfoglyceraatdehydrogenase(3-PGDH)-deficiëntie en 3-fosfoserinefosfatasedeficiëntie. De stoornissen gaan gepaard met congenitale microcefalie, ernstige psychomotore retardatie en in het geval van 3-PGDH-deficiëntie, moeilijk te behandelen epilepsie. Serinesynthesestoornissen zijn potentieel behandelbare aandoeningen en de eerste resultaten van de behandeling met L-serine bij 3-PGDH-deficiëntie zijn zeer hoopvol. De diagnostiek bestaat uit het aantonen van verlaagde concentraties van serine, en in wissellende mate van glycine, in plasma van nuchtere patiënten en hersenvocht. De biochemicus zal dan ook alert moeten zijn op verlaagde concentraties van aminozuren in lichaamsvloeistoffen, anders ontsnapt deze categorie van stofwisselingsziekten aan zijn aandacht.

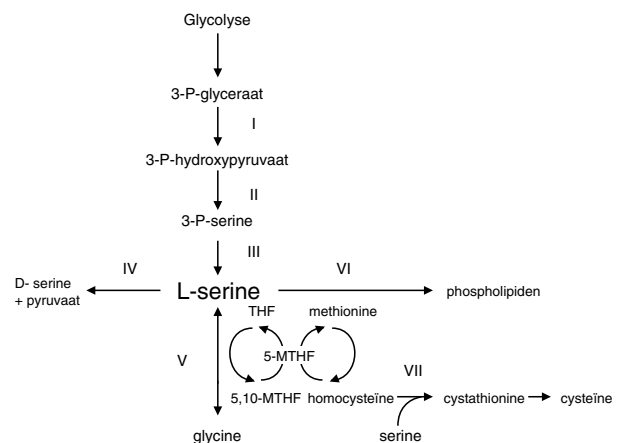
Trefwoorden: erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; L-serine; 3-fosfoglyceraatdehydrogenase; 3-fosfoserinefosfatase; psychomotore retardatie; convulsies; liquor

Stoornissen in het katabolisme van aminozuren zijn al sinds vele jaren bekend en hebben een belangrijk aandeel in de diagnostiek en behandeling van patiënten met stofwisselingsziekten. De klinische symptomen zijn doorgaans zeer ernstig en bestaan hoofdzakelijk uit neurologische verschijnselen. Een bekend voorbeeld hiervan zijn de symptomen van patiënten met onbehandelde fenylketonurie (PKU), waarbij bij biochemisch onderzoek fenylalanine sterk verhoogd is, omdat het niet in tyrosine omgezet kan worden. De biochemische diagnostiek van stoornissen in het katabolisme van aminozuren berust op de detectie van verhoogde concentraties van karakteristieke metabolieten in lichaamsvloeistoffen. In het algemeen bestaat de behandeling van deze katabole stoornissen uit eliminatie van aminozuren uit het dieet. Recent werden de eerste patiënten beschreven met een stoornis in een syntheseroute van het aminozuur

L-serine, één van de niet essentiële aminozuren. Het aminozuur serine vervult een aantal zeer belangrijke functies. Het is niet enkel een bouwsteen voor aminozuur- en eiwitsynthese, het is ook de precursor voor de synthese van purines en thymidine en voor de neurotransmitters glycine en D-serine. Tenslotte is ook het methionine-homocysteïnemetabolisme van serine afhankelijk (figuur 1). Gezien de rol van serine als precursor voor een aantal belangrijke metabolieten in de hersenen is dan ook te verwachten dat een stoornis in de synthese hiervan gepaard gaat met ernstige neurologische verschijnselen (1). In tegenstelling tot de zeer wel bekende groep van stoornissen in het katabolisme van aminozuren berust de identificatie van een serinesynthesestoornis op de detectie van verlaagde en niet verhoogde concentraties van serine in plasma van nuchtere patiënten en liquor. De eerste resultaten van de behandeling van patiënten met serinedeficiëntie door middel van suppletie met L-serine zijn zeer hoopvol en maakt dat bij de interpretatie van aminozuuranalyses extra aandacht vereist is om verlaagde concentraties op te merken.

3-Fosfoglyceraatdehydrogenasedeficiëntie

De synthese van serine verloopt in drie stappen, waarbij de eerste stap wordt gekatalyseerd door het enzym 3-fosfoglyceraatdehydrogenase (3-PGDH) (figuur 1). Deficiëntie van 3-PGDH werd voor het eerst



Figuur 1. Serinemetabolisme. Enzymen: I. 3-fosfoglyceraatdehydrogenase, II. 3-fosfhydroxyppyruaataminotransferase, III. 3-fosfoserinefosfatase, IV. serineracemase, V. serinehydroxymethyltransferases, VI. vorming van fosfoglycerides en fosfolipiden uit cytidinedifosfodiacylglycerol en palmitoyl-CoA, VII. cystathionine-β-synthase. Afkortingen: THF; tetrahydrofolaat, 5,10-MTHF; 5,10-methyleentetrahydrofolaat, 5-MTHF; 5-methyltetrahydrofolaat.

Afdeling Metabole Ziekten, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentie: Dr. T.J. de Koning, Afdeling Metabole Ziekten, KC 03.063.0, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht. Tel 030-2504003, Fax 030-2505350 E-mail: t.dekoning@wkz.azu.nl

Tabel 1. Klinische verschijnselen en biochemische afwijkingen bij patiënten met serinedeficiëntie (2, 3, 8, 12, 14)

Ziekte/ enzymdefect	3-Fosfoglyceraatdehydrogenase- deficiëntie	3-Fosfoserinefosfatase- deficiëntie	Serinedeficiëntie met poly- neuropathie en ichthyosis	normaal, µmol/L
Symptomen	Congenitale microcefalie, ernstige psychomotore retardatie convulsies, soms megaloblastaire anemie, cataract, hypogonadisme	Williams-syndroom, intra-uteriene groeiretardatie, psychomotore retardatie, convulsies, psychomotore retardatie, voedingsproblemen	groeiretardatie, poly- neuropathie, ichthyosis	
Liquorserine	5-8	18	12	38±2
Liquorglycine	1-4	normaal	9	7±2
Plasmaserine	28-64	55-80	30	130±30
Plasmaglycine	128-190	normaal	114	232±36
Behandeling	L-serine, 400-600 mg/kg/dag, op indicatie samen met glycine 200-300 mg/kg/dag	L-serine, 200-300 mg/kg/dag	L-serine, 400 mg/kg/dag	

beschreven door Jaeken et al. in 1996 (2). Bij twee jongens met congenitale microcefalie, ernstige psychomotore retardatie en moeilijk te behandelen epilepsie werden verlaagde concentraties van serine in liquor en nuchter plasma gevonden, veroorzaakt door een defect in de eerste stap in de synthese van L-serine (figuur 1).

3-PGDH-deficiëntie is een zeldzame stofwisselingsziekte. Tot op heden zijn ons 11 patiënten bekend uit 7 families (2-5). Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door ernstige neurologische verschijnselen, bestaande uit congenitale microcefalie, zeer uitgesproken psychomotore retardatie vanaf de eerste levensmaanden en het optreden van moeilijk te behandelen convulsies in het eerste levensjaar. Bij een aantal patiënten zijn er geassocieerde symptomen beschreven, bestaande uit adductie van de duimen, cataract en hypogonadisme (6). Het feit dat bij alle patiënten op één na congenitale microcefalie geconstateerd is, geeft aan dat de stofwisselingsziekte al voor de geboorte de groei van de foetale hersenen nadelig beïnvloedt.

De diagnostiek bestaat uit het aantonen van verlaagde concentraties van de aminozuren serine en, in wisselende mate, van glycine in plasma en liquor (tabel I). Plasma is minder geschikt voor aminozuuranalyse, omdat in de postprandiale fase bij patiënten met serinedeficiëntie de plasmaserineconcentratie volkomen normaal kan zijn. Om deze reden is de analyse van liquor te prefereren boven plasma. In liquor wordt, ongeacht het tijdstip van de laatste voeding, een sterk verlaagde concentratie van serine gevonden. Analyse van de uitscheiding van aminozuren in urine is niet informatief, omdat bij patiënten een normale uitscheiding van serine in de urine plaatsvindt. Naast een verlaagde concentratie van serine, is in wisselende mate een deficiëntie van glycine aanwezig. Tenslotte is er ook nog een verlaagde concentratie van 5-methyltetrahydrofolaat in hersenvocht. Gezien de rol van methyltetrahydrofolaat bij de remethylering van homocysteïne naar methionine hadden wij verhoogde

concentraties van homocysteïne in plasma verwacht. Dit werd echter bij geen van de patiënten aangetoond. De activiteit van 3-PGDH is goed te meten in gekweekte huidfibroblasten en mutatieanalyse is voorhanden (7). Hierdoor is er eveneens prenatale diagnostiek mogelijk.

3-PGDH-deficiëntie is een ernstige aandoening. Hoge doseringen van L-serine, soms in combinatie met glycine, zijn nodig om convulsies te behandelen. L-Serine wordt gegeven in een dosering van 400 tot 600 mg per kg per dag in 4 tot 6 doses. Bij een klein aantal patiënten is aan de behandeling glycine toegevoegd, omdat met serine alleen de convulsies niet adequaat behandeld konden worden (8). Het is gebleken dat hoe eerder de behandeling start, hoe beter de prognose voor de patiënt zal zijn. De meeste patiënten zijn behandeld na het eerste levensjaar en alhoewel er een goede reactie was op de frequentie van epileptische aanvallen, was de psychomotore ontwikkeling tijdens serinetherapie zeer teleurstellend (9). Drie kinderen zijn behandeld in het eerste levensjaar, waaronder een meisje van 10 maanden oud. Dit meisje presenteerde zich met microcefalie en West-syndroom. Met serinetherapie verdwenen de convulsies en maakte zij een goede ontwikkeling door, echter haar psychomotore ontwikkeling bleef sterk vertraagd (3). Een jongen van 2 maanden oud met microcefalie ondervond bijwerkingen van de serinetherapie, bestaande uit spugen en myoclonieën. Bij verlaging van de dosering verminderden de myoclonieën. Tijdens de therapie maakte hij een inhaalgroei door, maar hij is op dit moment nog te jong om uitspraken over zijn ontwikkeling te doen. Zeer goede resultaten zijn verkregen bij een meisje bij wie middels prenatale diagnostiek bij een zwangerschapsduur van 12 weken 3-PGDH-deficiëntie werd vastgesteld. De prenatale diagnostiek werd verricht omdat er twee aangedane kinderen in het gezin waren. Bij dit meisje werd met echografisch onderzoek een afbuigende schedelomtrekcurve waargenomen bij 26 weken. Om

die reden werd vanaf een zwangerschapsduur van 27 weken L-serine aan de moeder gegeven in een poging de foetus te behandelen. Hierop normaliseerde de intra-uteriene groei van de schedelomtrek. Het meisje werd direct na de geboorte behandeld met L-serine en maakt tot op heden een normale psychomotorische ontwikkeling door. Zij is inmiddels 3 jaar oud (10). Het verloop van de ziekte bij deze laatste patiënt geeft aan dat het van wezenlijk belang is zo snel als mogelijk en wellicht al antenataal aan te vangen met serinetherapie.

3-Fosfoserinefosfatasedeficiëntie

Er is slechts één patiënt met 3-fosfoserinefosfatasedeficiëntie in de literatuur beschreven. Het betreft een jongen met het Williams-Beuren-syndroom (11). De symptomen bij hem waren congenitale microcefalie, psychomotorische retardatie en de voor het Williams-Beuren-syndroom bekende dysmorfieën. Daarnaast had de patiënt ernstige voedingsproblemen. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor epilepsie. De diagnose Williams-Beuren-syndroom werd bevestigd door het aantonen van een DNA-deletie van de regio 7q11.23. Bij onderzoek van plasma en liquor werden verlaagde concentraties van serine gevonden. Een deficiëntie van 3-fosfoserinefosfatase werd aangetoond in gekweekte huidfibroblasten. Ook bij deze patiënt resulteerde suppletie met L-serine in een gunstig klinisch beloop; er was een inhaalgroei van de schedelomtrek. Tot op heden is dit defect niet bij andere patiënten met het Williams-Beuren-syndroom aangetoond.

Serinedeficiëntie e.c.i.

Er zijn ons meerdere patiënten bekend met sterk deficiënte waarden van serine in plasma en liquor, zonder dat het biochemisch defect is opgehelderd. Een patiënt, beschreven door Catsman-Berrevoets et al. (12), was een 15 jaar oud meisje met progressieve polyneuropathie, ichthiosis en groeiretardatie. Er waren bij dit meisje geen aanwijzingen voor afwijkingen van het centraal zenuwstelsel. Er was een goede respons op suppletie met L-serine met een sterke verbetering van de polyneuropathie en de huidafwijkingen. Meerdere patiënten zijn bij ons bekend met polyneuropathie en/of wittestofafwijkingen, waarbij zowel in plasma als liquor permanent deficiënte waarden voor serine, methyltetrahydrofolaat en soms glycine zijn gevonden. Bij deze patiënten kon het biochemisch defect vooralsnog niet worden aangetoond. Secundaire verlagingen van serine en glycine zijn tot op heden alleen aangetroffen bij patiënten met homocystinurie (13). De verlaging van serine en glycine is bij deze laatste groep patiënten veel minder uitgesproken dan bij de defecten in de serinebiosynthese.

Conclusies

Stoornissen in de biosynthese van L-serine zijn een nieuwe groep van stofwisselingsziekten met hoofdzakelijk neurologische symptomen. Tot op heden zijn er slechts weinig patiënten beschreven. Het is niet ondenkbaar dat de aandoening bij de analyse van aminozuren over het hoofd wordt gezien. Met uitzondering

van de diagnostiek van ureumcyclodefecten, heeft de biochemische diagnostiek door middel van aminozuuranalyse zich voornamelijk gericht op het aantonen van verhoogde concentraties en hebben verlaagde concentraties van aminozuren minder aandacht gehad. Toch is het belangrijk alert te zijn op verlaagde concentraties van serine in plasma en liquor, omdat 3-fosfoglyceratdehydrogenasedeficiëntie een behandelbare aandoening is indien suppletie met aminozuren tijdig wordt gestart. Het verdient specifieke aanbeveling om bij patiënten met congenitale microcefalie en bij patiënten met psychomotorische retardatie en epilepsie die in de eerste levensmaanden microcefalie ontwikkelen deze diagnose te overwegen. Congenitale microcefalie wordt meestal niet met een stofwisselingsziekte in verband gebracht, met uitzondering van maternale fenylketonurie en het Smith-Lemli-Opitz-syndroom. Nogmaals, 3-PGDH-deficiëntie is in potentie een behandelbare ziekte en verdient daarom extra aandacht. Bij de diagnostiek verdient analyse van liquor de voorkeur, omdat bij postprandiale aminozuuranalyse in plasma fout-negatieve resultaten kunnen worden verkregen.

Literatuur

1. Koning TJ de, Snell K, Duran M, Berger R, Poll-The BT, Surtees R. L-serine in disease and development. *Biochem J* 2003; 371: 653-661.
2. Jaeken J, Dethoux M, Van Maldergem L, Foulon M, Carchon H, Van Schaftingen E. 3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: an inborn error of serine biosynthesis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 542-545.
3. Pineda M, Vilaseca MA, Artuch R, Santos S, Garcia Gonzalez MM, Aracil A et al. 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency in a patient with West syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 629-633.
4. Pind S, Slominski E, Mauthe J, Pearlman K, Swoboda KJ, Wilkins JA et al. V490M, a common mutation in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency, causes enzyme deficiency by decreasing the yield of mature enzyme. *J Biol Chem* 2002; 277: 7136-7143.
5. Hausler MG, Jaeken J, Monch E, Ramaekers VT. Phenotypic heterogeneity and adverse effects of serine treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: report on two siblings. *Neuropediatrics* 2001; 32: 191-195.
6. Koning TJ de, Poll-The BT, Jaeken J. Continuing education in neurometabolic disorders - serine deficiency disorders. *Neuropediatrics* 1999; 30: 1-4.
7. Klomp LW, de Koning TJ, Malingre HE, van Beurden EA, Brink M, Opdam FL et al. Molecular Characterization of 3-Phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency - a Neurometabolic Disorder Associated with Reduced L-Serine Biosynthesis. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1389-1399.
8. Koning TJ de, Duran M, Dorland L, Gooskens R, Van Schaftingen E, Jaeken J et al. Beneficial effects of L-serine and glycine in the management of seizures in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 1998; 44: 261-265.
9. Koning TJ de, Duran M, Van Maldergem L, Pineda M, Gooskens R, Jaeken J et al. Congenital microcephaly and seizures due to 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency; outcome of treatment with amino acids. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 119-125.
10. Koning TJ de, Klomp LW, Oppen C van, Beemer FA, Dorland L, Berg IET van den, Berger R. Prevention of neurological abnormalities by antenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. Submitted.

11. Jaeken J, Detheux M, Fryns JP, Collet JF, Alliet P, Van Schaftingen E. Phosphoserine phosphatase deficiency in a patient with Williams syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 594-596
12. Catsman-Berrevoets CE, de Klerk JBC, Huymans JGM, Duran M. Inborn error of serine biosynthesis, a new phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 1: A43.
13. Surtees R, Bowron A, Leonard J. Cerebrospinal fluid and plasma total homocysteine and related metabolites in children with cystathionine beta-synthase deficiency: the effect of treatment. *Pediatr Res* 1997; 42: 577-582.
14. Jaeken J, Detheux M, Fryns JP, Collet JF, Alliet P, Van Schaftingen E. Phosphoserine phosphatase deficiency in a patient with Williams syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 594-596.

Summary

Serine deficiency. de Koning TJ, Klomp WJ, van den Berg IET, Dorland L, Berger R. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 325-328.

Serine-synthesis disorders have recently been described as a new group of inborn errors of metabolism due to a deficiency of the amino acid serine. Until now two defects have been reported, first 3-phosphoglycerate dehydrogenase (3-PGDH) deficiency and secondly 3-phosphoserine phosphatase (3-PSP) deficiency. Both disorders present with congenital microcephaly, severe psychomotor retardation and in 3-PGDH intractable seizures. Disorders of serine synthesis are potentially treatable disorders and the first results of serine supplementation are very promising. The biochemical diagnosis is based on the detection of low concentrations of serine and to a variable extent of glycine in fasted plasma samples or cerebrospinal fluid. For those involved in the biochemical diagnosis of inborn errors, low concentrations of amino acids should be alarming to the same extent as high concentrations. Otherwise this category of disorders will not be diagnosed.

Key words: inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; L-serine, 3-phosphoglycerate dehydrogenase; 3-phosphoserine phosphatase; psychomotor retardation; convulsion; liquor

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 328-332

Ernstige hypoglykemische crisis met fatale afloop bij een twee-jarig kind

J. HESSELS¹, G. VOORTMAN¹, F. HOLTUS², B.T. POLL-THE³ en M. DURAN⁴

In deze bijdrage wordt een jongen besproken van ruim 2 jaar oud, die met een acute metabole crisis en een ernstige hypoglykemie (serumglucose 0,3 mmol/l) wordt opgenomen. Ondanks intensieve behandeling en overplaatsing naar een Universitair Medisch Centrum met metabole kliniek is het kind dezelfde dag overleden. In de loop van de dag werd de diagnose medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase(MCAD)-deficiëntie gesteld. De klinisch-chemische aspecten van MCAD-diagnostiek, inclusief differentiaaldiagnose en vervolgdagnostiek bij hypoglykemie en neonatale screening, worden besproken.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; hypoglykemie; medium-chain acyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie; MCAD; vetzuur-oxidatie

Klinisch Laboratorium¹ en afdeling kindergeneeskunde², Ziekenhuisgroep Twente, locatie Almelo, en Kinderafdeling metabole ziekten³ en Metabool laboratorium⁴, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; momenteel AMC, Amsterdam^{3,4}

Correspondentie: Dr. J. Hessels, Klinisch-chemisch laboratorium, Deventer ziekenhuis, Postbus 5001, 7400 GC Deventer
E-mail: J.Hessels@dz.nl

Casusbespreking

Klinische presentatie

Een jongen van 2 jaar en 1 maand werd aan het einde van de middag op de polikliniek gezien in verband met overgeven en niet drinken in de afgelopen uren. Hij had een temperatuur van 38,8 °C. Tijdens voorafgaande dagen had hij weinig gegeten en gedronken. Hij was bekend van een eerdere opname met nierinsufficiëntie als gevolg van pyelonefritis.

Bij het lichamelijk onderzoek van die middag waren er in het geheel geen bijzonderheden. Laboratoriumonderzoek gaf ook geen bijzonderheden (glucose 8,6 mmol/l; CRP 47 mg/l; ureum 5,7 mmol/l; creatinine 59 µmol/l; hematologie en elektrolyten normaal). De ochtend nadien konden ouders het kind echter niet meer wekken. Bij het daarop volgende lichamelijk onderzoek werd een niet wekbaar jongetje zonder tekenen van meningeale prikkeling gezien, met een normale respiratie en in het KNO-gebied geen bijzonderheden. Over het hart en de longen werden geen afwijkingen gehoord. Het abdomen was soepel te palperen, er waren geen weerstanden. De lever en milt waren niet vergroot. De Babinski-reflex was beiderzijds aanwezig; de rechterarm leek bij momenten iets te strekken.

Het op dat moment verrichte laboratoriumonderzoek toonde een Hb in bloed van 8,6 mmol/l, leukocyten