

Een zuigeling met 'failure to thrive' en ontwikkelingsachterstand

M.M.C. WAMELINK¹, J.S. STARREVELD², M.S. van der KNAAP³, N.M. VERHOEVEN¹ en C. JAKOBS¹

Aangeboren defecten in de glycosylering (congenital disorders of glycosylation, CDG) zijn een groep van aangeboren metabole ziekten met een defect in de eiwitglycosylering. Sinds de ontdekking van het enzymdefect voor CDG-Ia in 1995, zijn er 17 verschillende defecten ontdekt in de glycosylering van eiwitten, 13 met een defect in de N-glycosylering en 4 in de O-glycosylering. De verschillende typen CDG zijn klinisch zeer heterogeen. Dit maakt de diagnostiek van deze patiënten extra moeilijk. De in deze bijdrage beschreven casus behelst een typische CDG-Ia-patiënt.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; CDG; glycosylering; transferrine; iso-elektrische focussing

Casusbeschrijving

Patiënt R, een meisje, werd als derde kind geboren uit niet consanguïne ouders. Zij had twee broers die beiden gezond waren. De zwangerschap was zonder problemen verlopen. Bij 39 weken werd een keizersnee verricht i.v.m. een volkomen stuitligging. Er bleek sprake te zijn van meconiumhoudend vruchtwater. Patiënt had een goede start. De apgarscore na respectievelijk 1 en 5 minuten bedroegen 9 en 10. Het geboortegewicht was 3490 g. Post partum werd zij gedurende 1 dag beademd vanwege toenemende respiratoire insufficiëntie, mogelijk als gevolg van meconiumaspiratie. Nadien hebben zich geen respiratoire problemen meer voorgedaan.

Bij lichamenlijk onderzoek vielen een aantal lichamenlijke kenmerken op die mogelijk op een syndromale oorzaak zouden kunnen duiden. Haar ogen hadden een mongoloïde oogstand, het gootje in het midden van haar bovenlip (filtrum) was wat lang. Zij had vrij forse oren, maar met een normale stand. De thorax was smal, de tepels waren beiderzijds ingetrokken. Er bestond een thoracale bochel (kyfose). De billen vertoonden een afwijkende vetverdeling met meer vet rond de heupen dan verder naar distaal. Zij had lange vingers en lange smalle voeten.

Metabool laboratorium, Afdeling Klinische Chemie¹- en Afdeling Kinderneurologie³, VU medisch centrum, Amsterdam en Afdeling Kindergeneeskunde, Groene Hart ziekenhuis, Gouda²

Correspondentie: Dr. N.M. Verhoeven, Metabool laboratorium, Afdeling Klinische Chemie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam
E-mail: N.Verhoeven@vumc.nl

De voeding werd aanvankelijk goed verdragen en zij werd op de 9^e dag post partum in goede conditie ontslagen. In de maanden aansluitend ontwikkelde zij echter een 'failure to thrive'. Zij begon slechter te drinken en, ondanks overgang op calorisch verrijkte hypoallergene voeding, bogen haar lengte- en gewichtsgroei-curve steeds verder af. Op de leeftijd van 10 maanden bedroeg haar gewicht 5465 g, 1750 g onder SD -2.

Daarnaast bleef haar motorische ontwikkeling ook achter. Zij vertoonde een toenemende hypotonie. Op de leeftijd van 12 maanden kon zij in buikligging op de ellebogen steunen en het hoofd verticaal houden. Vanuit buikligging kon zij rollen naar de rug maar niet omgekeerd. Zij kon gesteund zitten met een redelijke hoofdbalans. Zij greep met beide handen voorwerpen en bracht deze naar de mond.

Toen zij 13^{1/2} maand oud was kreeg zij koorts, dronk ze vrijwel niets meer en ging haar algehele conditie snel achteruit. Zij werd opgenomen in het VU medisch centrum. Bij opname werden er verschillende afwijkende bloedparameters gevonden. De serum transaminases waren verhoogd (ALAT 1246 U/l, normaal: 10-70 U/l; ASAT 231 U/l, normaal: 5-45 U/l), aanwijzingen gevend voor levernecrose. Het Hb was verlaagd (3 mmol/l, normaal 6,8-8,1 mmol/l), de lactaatconcentratie verhoogd (3,8 mmol/l, normaal: < 2,2 mmol/l), het LDH ook verhoogd (2940 U/l, normaal: 220-740 U/l). Haar ontlasting was dun van consistentie en raakte ontkleurd. De infectieparameters liepen op (CRP 100 mg/l, normaal: 0,0-8,0 mg/l), maar een bacteriële of virale verwekker kon niet worden aangetoond. Een röntgenfoto van de thorax toonde een beeld passend bij een pneumonie. Antibiotica werden gestart. Desondanks verslechterde haar algehele toestand en ontstond er het beeld van een multiorgaanfalen. Zij werd geïntubeerd en beademd maar als gevolg van een acquired respiratory distress syndrome (ARDS) liep de zuurstofbehoefte op tot 100%. Een trombopenie (trombocyten $38 \times 10^9/l$, normaal: $150-400 \times 10^9/l$) en stollingsstoornissen (APTT > 240 sec., normaal: 0-40 sec.; PTT 2,76 INR, normaal: 0,00-1,20 INR) leidden tot gastro-intestinale bloedingen, waarvoor verschillende transfusies noodzakelijk waren. Er bleek, op grond van een verhoogd fibrinogeen (4,5 g/l, normaal: 2,0-4,0 g/l) en slechts marginaal verhoogd D-dimeer (0,5-3,0 mg/ml, normaal: < 0,5 mg/ml), geen sprake te zijn van een diffuse intravasale stolling.

Metabool onderzoek toonde aan de hand van transferrine-iso-elektrische-focussing (IEF) een afwijkend transferrinepatroon in plasma aan (figuur 1) passend

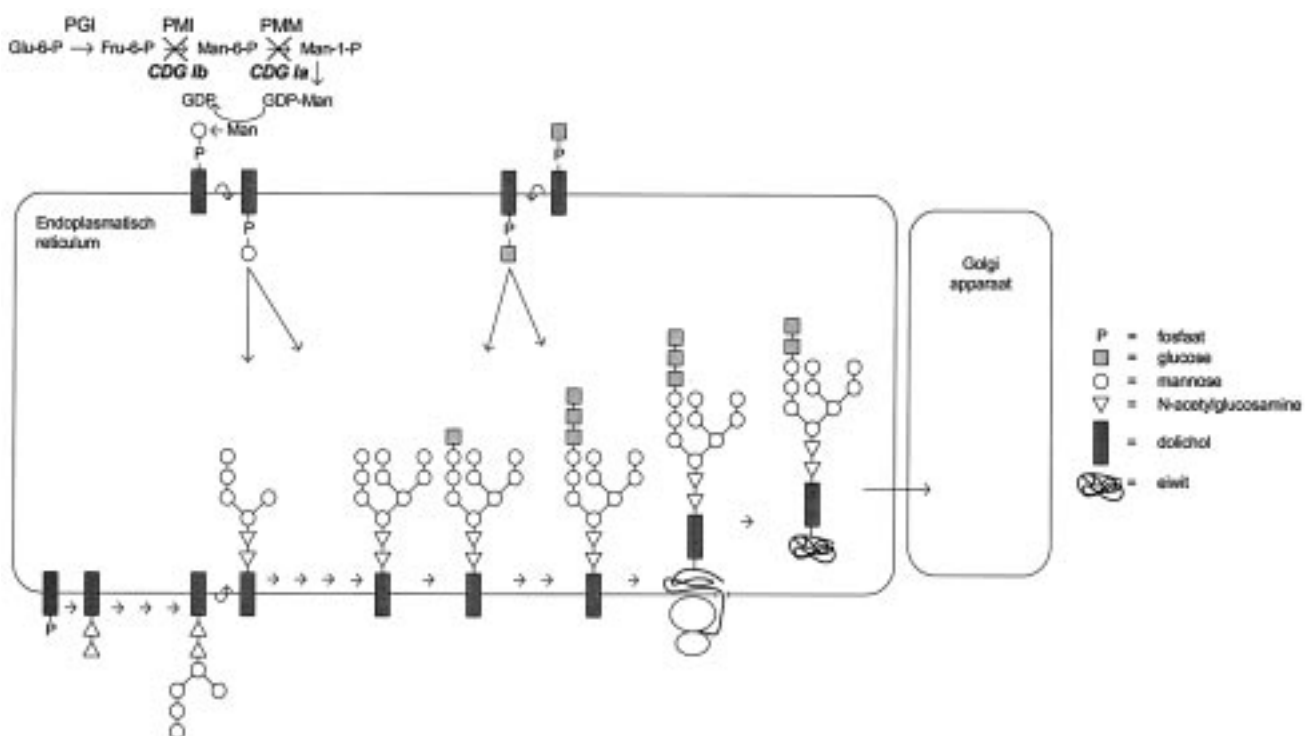
bij CDG type 1. Verder was er sprake van een geeneraliseerde aminoacidurie.

In twee dagen verslechterde haar toestand steeds verder en werd uiteindelijk de behandeling gestaakt, waarna zij overleed. Er werd geen obductie verricht. Enzymonderzoek in Rotterdam (Dr. O.P. van Diggelen) wees uit dat de fosfomannomutaseactiviteit in fibroblasten laag was (44 nmol/u/mg, normaal range 306-989 nmol/u/mg). Dit bevestigt de diagnose CDG-Ia. DNA-onderzoek is niet uitgevoerd.

Beschouwing

Glycosylering

Veel eiwitten worden gemodificeerd d.m.v. suikergroepen. Deze ketens van suikerresiduen kunnen op twee manieren gehecht worden aan het eiwit, 'N-gebonden' of 'O-gebonden'. Het proces van N-glycosylering vereist een Asn-X-Ser/Thr/Cys-sequentie waarbij X elk aminozuur mag zijn behalve proline of asparaginezuur. Indien de zijketen van asparagine (-CONH₂) toegankelijk is bindt de suikerketen daaraan. O-glycosylering gebeurt als er een serine-/threoninezijketen (-OH) beschikbaar is voor een suikergroep. Het proces van N-glycosylering (figuur 2) vindt plaats in het ruwe endoplasmatisch reticulum (RER) via een ingewikkeld mechanisme van toevoegen en verwijderen van suikergroepen. Dit gebeurt m.b.v. een dolicholfosfaatverbinding die vanuit het cytosol suikergroepen, zoals mannose, importeert in het RER. De eiwitten vervolgen hun weg vanuit het RER naar het Golgi-apparaat waar de suikerketens verder aangepast worden. Hier vindt ook het proces van O-glycosylering plaats.



Figuur 2. Schematische weergave van het cytosol en het N-glycosyleren van eiwitten in het RER. Aangegeven in de figuur zijn de enzymdefecten in CDG-Ia (fosfomannomutase 2, PMM) en CDG-Ib (fosfomannose-isomerase, PMI).

Aantal sialzuurketens:

0 1 2 3 4 5 6

- A) Positieve controle
- B) Negatieve controle
- C) Patiënt R



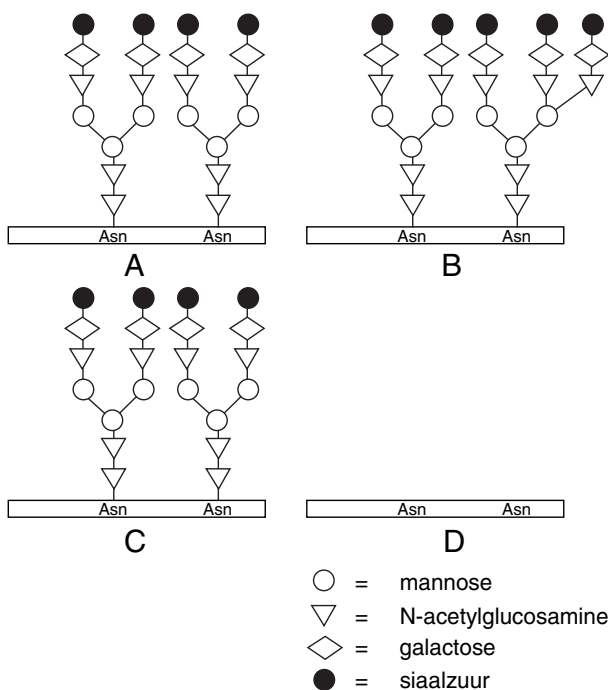
Figuur 1. Iso-elektrische focusering van humaan plasma transferrine. A: Bekende patiënt met CDG-Ia, de dubbele bandjes zijn als gevolg van een polymorfisme in het eiwitdeel van transferrine. B: gezond persoon met normaal patroon en C: patiënt R. Bij A en C is een type-1-patroon te zien met extra banden van asialotransferrine en disialotransferrine.

Transferrinepatroon

Transferrine (figuur 3) is een voorbeeld van een N-geglycosyleerd eiwit. Het bezit 2 potentiële glycosyleringsplaatsen, waarop een oligosaccharide kan zitten met twee of drie suikerketens. Op het eind van elke suikerketen zit een negatief geladen sialzuurgroep. In normaal humaan plasma komt de vorm van twee oligosacchariden met twee suikerketens (tetrasialotransferrine) het meest voor. Verder komen ook tri-, penta- en hexasialotransferrine voor. Als gevolg van ladingsverschillen kunnen met behulp van isoelektrische focusering (IEF) de verschillende isovormen van plasmatransferrines worden gescheiden. Een abnormale verdeling van de isovormen kan wijzen op een defect in de eiwitglycosylering. Het type-1-IEF-patroon (passend bij CDG-Ia, Ib, Ic, Ig, Ii) heeft verminderde tetrasialotransferrine- en intensere di- en asialotransferrinebanden. Dit patroon wordt soms ook

gezien bij patiënten met onbehandelde galactosemie of fructose-intolerantie of patiënten met alcoholmisbruik. Een type-2-patroon (passend bij CDG-IIa en IIc) heeft dikke banden van tri- en monosialotransferrines. Het type-3-patroon (moleculair defect onbekend) heeft licht verhoogde a-, mono-, di- en trisialotransferrine banden. Dit patroon is bij slechts twee patiënten gezien (1). Er is nog een type-4-patroon waarbij de tetrasialoband gereduceerd is, disialotransferrine de dominante vorm is en er geen asialoband is (CDG-Id, Ie). Niet alle CDG-types hebben een abnormaal IEF-transferrinepatroon. Bij de enige beschreven patiënt met CDG-IIb (2) is een normaal patroon gevonden. Het patroon kan ook normaal zijn in patiënten met CDG-Ia (3), CDG-IIc (4) en O-glycosyleringsdefecten.

De interpretatie van de IEF-patronen kan bemoeilijkt worden door het voorkomen van polymorfismen in het eiwitdeel van het transferrine. Deze polymorfismen hebben klinisch voor zo ver bekend geen betekenis (5), maar laten vaak een afwijkend patroon zien met dubbele banden. De dubbele banden illustreren de twee verschillende transferrine-allelen met elk een ander iso-electrisch punt. IEF van plasmatransferrines is tot op heden de beste diagnostische test voor CDG, maar is niet geschikt voor alle CDG-types zoals CDG-IIb en IIc en de O-glycosyleringsdefecten. Voor deze types is dunnelaagchromatografie van urineoligosacchariden de meest geschikte diagnostische analyse (6).



Figuur 3. Schematische weergave van N-geglycosyleerd transferrine. A: tetrasialotransferrine; B: pentasialotransferrine; C: Disialotransferrine; D: asialotransferrine. Tetrasialotransferrine komt in humaan plasma het meest voor. Patiënten met CDG hebben vaak hypogeglycosyleerde transferrines (zoals di- en asialotransferrine).

Congenital disorders of glycosylation, CDG

De eerste patiënten met het CDG-syndroom werden beschreven in 1980 (7). Vervolgens werd in 1995 het enzymdefect voor CDG-Ia ontdekt (8). Tegenwoordig zijn er 13 verschillende typen N-glycosyleringsdefecten (CDG Ia-Ii en CDG IIa-IIc) beschreven (tabel 1). Deze zijn verdeeld in twee groepen: CDG-I en CDG-II. Patiënten met CDG-I hebben een defect in de assemblage van dolichol-oligosaccharidecomplexen, gelokaliseerd in het cytosol (CDG-Ia, Ib en Ii) en het RER (CDG-Ic, Id, Ie, If en Ig). Patiënten met CDG-II hebben een defect in de 'processing' van het complex, later in het RER (CDG-IIb) of in het Golgi-apparaat (CDG-IIa, IIc en IIc). Het is afgesproken dat CDG-varianten waarbij het defect nog onbekend is CDG-x genoemd worden totdat het defect bekend is (9).

Naast de defecten in de N-glycosylering zijn er ook 4 verschillende typen O-glycosyleringsdefecten beschreven (tabel 2), twee daarvan hebben een defect in de synthese van O-mannosylglycan (Walker-Warburg-syndroom en muscle-eye-brain) en twee in de synthese van O-xylosylglycan (Progeria-variant van Ehlers-Danlos-syndroom en hereditaire multiple exostosen). Geglycosyleerde eiwitten zijn betrokken bij vele eiwitprocessen (5). Hierdoor hebben patiënten met CDG veelal een multisysteemziekte met milde tot ernstige neurologische afwijkingen. Er kunnen afwijkingen in de stolling zijn, zoals een verlaagde concentratie van de stollingsfactoren VIII, IX en XI, van antitrombine III, proteïne C, proteïne S en van de heparinecofactor II. Fibrinogeen en D-dimeer zijn vaak in concentratie verhoogd. De schildklierparameters kunnen afwijkend zijn. TBG, T3 en T4 kunnen in concentratie verlaagd zijn, terwijl TSH in serum vaak verhoogd is (5). De serumtransaminases (ALAT en ASAT) zijn vaak verhoogd. Concentraties van serumtransferrine en α -1-antitrypsine zijn meestal normaal. Hypoproteïnemie en lage cholesterolconcentraties komen ook vaak voor (6).

Het CDG-Ia-subtype is het meest voorkomende CDG-type met honderden patiënten gediagnosticeerd wereldwijd. Patiënten vertonen (vaak) al vanaf de geboorte klinische verschijnselen zoals de typische abnormale vetverdeling ('fat pads') en ingetrokken tepels ('inverted nipples') en verder strabismus, axiale hypotonie, 'failure to thrive', mentale en motorische retardatie, groeiachterstand en soms convulsies (5, 10, 11). De MRI toont vaak een atrofisch cerebellum. Patiënten overlijden vaak reeds op vroege leeftijd, maar overleven tot de volwassen leeftijd is ook beschreven (12). CDG-Ia wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym fosfomannomutase 2 (PMM2). Dit enzym zorgt voor de omzetting van mannose-6-P naar mannose-1-P. Doordat dit enzym mist, maken CDG-Ia-cellen voornamelijk hypogeglycosyleerde eiwitten. Er zijn tot nu toe meer dan 50 verschillende mutaties gevonden op het coderende gen, *PMM2*, op chromosoom 16p13, waarvan vele 'missense'-mutaties. De meest voorkomende mutatie, R141H, is gevonden in ongeveer 40% van alle patiënten. F119L komt veel voor in Noord-Europa, terwijl V231M en P113L in heel Europa voorkomen. De meeste patiënten zijn

Tabel 1. De verschillende typen N-glycosyleringsdefecten met bekend enzym defect; MPDU1: mannose-P-dolichol utilisation defect 1

Naam	Klinische verschijnselen	Enzymdefect
CDG-Ia	Neurologisch, dysmorfieën, meerdere organen	Fosfomannomutase 2
CDG-Ib	Gastro-intestinaal, lever	Fosfomannose-isomerase
CDG-Ic	Neurologisch	α 1,3-Glucosyltransferase I
CDG-Id	Neurologisch	Mannosyltransferase VI
CDG-Ie	Neurologisch, cerebrale visusstoornis	Dolichol-P-mannosesynthase I
CDG-If	Neurologisch, retinitis pigmentosa	MPDU1/Lec35
CDG-Ig	Neurologisch, dysmorfieën	Mannosyltransferase VIII
CDG-Ih	Gastro-intestinaal, lever	Glucosyltransferase II
CDG-Ii	Neurologisch, oogafwijkingen	hALG2 (mannosyltransferase)
CDG-Iia	Neurologisch, dysmorfieën	N-acetylglucosaminyltransferase II
CDG-Iib	Neurologisch, dysmorfieën	Glucosidase I
CDG-Iic	Neurologisch, dysmorfieën, immuunsysteem	GDP-fucosetransporter
CDG-Iid	Neurologisch	β -1,4-galactosyltransferase I

Tabel 2. De verschillende typen O-glycosyleringsdefecten met bekend enzymdefect

Naam	Klinische verschijnselen	Enzymdefect
Walker-Warburg-syndroom	Spierzwakte, oogafwijkingen, mentale retardatie	O-mannosyltransferase 1
Muscle-eye-brain disease	Spierzwakte, oogafwijkingen, mentale retardatie	O-mannosyl- β -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1
Progeria-variant van Ehlers-Danlos-syndroom	Progeria, elastische huid, ontwikkelingsachterstand	β -1,4-galactosyltransferase 7
Hereditaire multiple exostosen	Exostosen (botuitwassen)	Glucuronyltransferase/N-acetyl-D-hexasaminyltransferase

heterozygoot voor twee verschillende mutaties. Homozygotie voor R141H is nog nooit gezien, mogelijk omdat deze combinatie letaal is.

Er bestaat nog geen behandeling voor CDG-Ia-patiënten. Toedienen van mannose heeft geen klinisch of biochemisch effect in patiënten (13). Ook fucosetherapie, met de bedoeling om de GDP-mannosehoeveelheid te verhogen, lijkt niet effectief te zijn (9). Symptomatische behandeling kan bestaan uit sondevoeding bij 'failure to thrive'. Ook kunnen beademing en anti-epileptica noodzakelijk zijn. De enige tot nu toe behandelbare CDG is CDG-Ib (mannosetherapie) (14). CDG-Ib wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym fosfomannose-isomerase (PMI) (14, 15). Dit type en CDG-Ih wijken klinisch af van de andere typen CDG gezien de gastro-intestinale presentatie zonder neurologische afwijkingen. Alle tot op heden bekende CDG-varianten erven autosomaal recessief over. Dit houdt in dat zodra in een gezin de diagnose CDG is gesteld, de kans 25% is dat een volgend kind van dezelfde ouders aangedaan is. In de meeste gevallen kan er prenatale diagnostiek aangeboden worden. Het is voor prenatale diagnostiek noodzakelijk dat het primaire defect in de betreffende familie op eiwit- of op DNA-niveau bekend is, zodat de prenatale diagnostiek gebaseerd kan worden op de enzymactiviteit en/of op mutatieanalyse van het foetale materiaal. Het is niet mogelijk op basis van het transferrinepatroon van foetaal bloed een prenatale diagnose te verkrijgen (16).

Conclusie

De klinische presentatie van onze patiënt samen met het plasmatransferrinepatroon verkregen bij IEF leidde naar de juiste diagnose. Dit geldt helaas niet voor alle patiënten met CDG, aangezien het klinisch beeld zeer variabel is en het transferrinepatroon niet diagnostisch is voor alle types CDG. Bij patiënten met een multisysteemziekte moet de diagnose CDG altijd overwogen worden.

Literatuur

1. Stibler H, Stephani U, Kutsch U. Carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome-a new variant, Type III. *Neuropediatrics* 1993; 24: 51-52.
2. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, Nuytinck LK, Vliegthart JF, Breuer W et al. A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1744-1756.
3. Fletcher JM, Matthijs G, Jeaken J, Schaftingen van E and Nelson PV. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: Beyond the screen. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 396-398.
4. Jeaken J. Komrower Lecture Congenital disorders of glycosylation (CDG): It's all in it! *J. Inher. Metab Dis* 2003; 26: 99-118.
5. Wevers RA, Grünwald S, Huijben K, Smeltink JAM en de Rijk-van Andel JF. Congenitale defecten in de glycosylering: het CDG-syndroom. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 4-13.
6. Marquardt T en Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 359-379.

7. Jaeken J, VanderSchueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Ped Res*; 14: 179.
8. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. *FEBS Lett* 1995; 377: 318-320.
9. Grünewald S, Matthijs G en Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: A review. *Ped Res* 2002; 52: 618-624.
10. De Lonlay P, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, Journel H et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet* 2001; 38: 14-19.
11. Kjaergaard S, Muller J en Skovby F. Prepubertal growth in congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Arch Dis Child* 2002; 87: 324-327.
12. Bubel S, Peters V, Klein C, Hackler R, Schaefer JR, Hagenah J, Hoffmann GF, Vieregge P. CDG (congenital disorders of glycosylation). Differential hereditary ataxia in adulthood diagnosis *Nervenarzt* 2002; 73:754-760.
13. Mayatepek E, Kohlmüller D. Mannose supplementation in carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I and phosphomannomutase deficiency. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 605-606.
14. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Körner C, Schiebesukumar M, Koch HG, Zimmer KP et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib: phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J. Clin. Invest* 1998; 101: 1414-1420.
15. Jaeken J, Matthijs G, Saudubray JM, Dionisi-Vici C, Bertini E, de Lonlay P, Henry H et al. Phosphomannose isomerase deficiency: a carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with hepatic-intestinal presentation. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1535-1539.
16. Clayton P, Winchester B, Di Tomaso E, Young E, Keir G, Rodeck C. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: normal glycosylation in the fetus. *Lancet* 1993; 341: 956.

Summary

An infant with failure to thrive and developmental delay. Wamelink MMC, Starreveld JS, van der Knaap MS, Verhoeven NM, Jakobs C. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 363-367.

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a group of inherited metabolic disorders with a defect in protein glycosylation. Since the discovery of the phosphomannomutase-deficiency causing CDG-Ia in 1995, 17 different defects in protein glycosylation have been described, 13 with a defect in the N-glycosylation and 4 with a defect in the O-glycosylation. The different types of CDG are clinically very distinct, which makes it extra difficult to diagnose these patients. We present a case of a typical CDG-Ia patient.

Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; CDG; glycosylation; transferrine; iso-electric focussing

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 367-369

Neonatale convulsies in een patiënt met een mitochondrieel defect

E. MORAVA^{1,2}, M. KLEUVER¹, C.C.A. BOELEN^{1,2}, A. JANSSEN³ en J.A.M. SMEITINK^{1,2}

Defecten in de oxidatieve fosforylering leiden tot zeer uiteenlopende klinische ziektebeelden. Klinische symptomen kunnen op elke leeftijd en in elk orgaanstelsel ontstaan, zijn meestal progressief en niet zelden fataal. De spiegels van lactaat en alanine in serum zijn vaak verhoogd. Biochemische diagnostiek naar de activiteit van de bij de ademhalingsketen betrokken enzymen vindt plaats in spierweefsel en fibroblasten. In dit 'case report' beschrijven wij een patiënt met neonatale convulsies, progressieve microcefalie en encefalopathie. De serumlactaatconcentratie gemeten onder basale condities was normaal, maar er werden verhoogde lactaat- en alaninewaarden gevonden tijdens een orale glucosetolerantie-test.

Bij biochemisch onderzoek in spierweefsel waren alle gemeten substraatoxidaties duidelijk verlaagd, en was er een sterk verlaagde productiesnelheid van ATP uit pyruvaat. Verder werd er een verlaagde activiteit van het PDHc-E1 gevonden. Wij stellen voor bij patiënten met neonatale convulsies waarvoor geen duidelijke oorzaak wordt gevonden, een orale glucosetolerantie-test te verrichten.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; neonatale convulsies; OXFOS-systeem; OGTT; serumalanine

Mitochondriën, de energiecentrales van de cel, komen voor in bijna alle cellen van het lichaam. Deze dubbelwandige organellen bestaan uit een buitenmembraan en een binnenmembraan, waardoor twee compartimenten ontstaan, de intermembraanruimte en de door de binnenmembraan omgeven mitochondriële matrix. Het binnenmembraan bevat de multi-eiwit-enzymcomplexen die samen met de elektronen-transportcarriers co-enzym Q en cytochroom c het oxidatieve fosforyleringssysteem (OXFOS-systeem)

UMC St Radboud, Nijmegen Centre for Mitochondrial Disorders¹, Afdeling Kindergeneeskunde², Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie³

Correspondentie: Dr. E. Morava, Afdeling Kindergeneeskunde, Nijmegen Centre for Mitochondrial Disorders, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
E-mail: E.Morava@cukz.umcn.nl