

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 BERGH<sup>1</sup>, J. J.W. PRICK<sup>2</sup>, A. VERRIPS<sup>3</sup>, F.S.M. ZIJLSTRA<sup>4</sup> en R.A. WEVERS<sup>4</sup>

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 pyramidaalverschijnselen. 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 tehuisen, aanvankelijk vooral wegens gedragsmatige problematiek (impulsregulatiestoornissen bij mentale

*Afdeling Laboratorium<sup>1</sup> en Neurologie<sup>2</sup>, Medisch Spectrum Twente, Enschede, Afdeling Neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen<sup>3</sup> en Laboratorium voor kindergeneeskunde en neurologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen<sup>4</sup>*

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

retardatie); sedert zijn 29<sup>e</sup> is hij opgenomen in een leefgemeenschap voor mensen met een verstandelijke handicap. Tot de leeftijd van 26 jaar was de patiënt motorisch zelfredzaam -hij deed bijvoorbeeld aan voetballen en reed bromfiets. In dat jaar werd hij voor het eerst in een ziekenhuis elders in Nederland uitgebreid neurologisch onderzocht in verband met toenemende loopstoornissen berustend op een cerebellaire dysfunctie. In die tijd werden ook uitgesproken holvoeten vastgesteld. Tot de leeftijd van 30 jaar waren de motore en loopproblemen redelijk hanteerbaar geweest, doch daarna was er duidelijk progressie van zwakte in de benen. Een spiraalfractuur van zijn rechterheup ten gevolge van een val leidde vervolgens tot volledige rolstoelafhankelijkheid. Zijn armen werden de laatste jaren minder krachtig, cognitief verslechterde hij steeds meer. Er was geen sprake van epilepsie. Oogheelkundig onderzoek dat werd verricht toonde een dubbelzijdige lenstroebeling (cataract). Opvallend was dat patiënt al zeer lang last had van breiïge tot waterdunne ontlasting.

Bij het eerste poliklinische neurologische onderzoek in ons ziekenhuis, op 31-jarige leeftijd, werd een heldere, zwakbegaafde man gezien. Bij algemeen lichamelijk onderzoek waren er evidente holvoeten met knobbelige en sterk verdikte achillespezen, zonder aanwijzingen voor cardiomegalie of precordiale souffles. Bij het neurologisch onderzoek was er een cerebellaire dysartrie en een opvallend snelle spraak (tachylalie). Daarnaast bestond er een symmetrische piramidale paraparese, aan de benen meer dan aan de armen, evenals een gestoorde cerebellaire spiercoördinatie (ataxie) en hiermee schijnbaar in tegenspraak distale gevoelsstoornissen, en zeer lage symmetrische reflexen met beiderzijds wel weer een pathologische voetzoolreflex. Uit de reeds eerder afgenomen anamnese elders bleek ook de 38-jarige broer van de patiënt loopstoornissen te hebben evenals chronische diarree. Ook een jongere broer vertoonde dergelijke problemen, zij het in lichtere mate. De overige familie-anamnese vermeldde een gezonde zus met kinderen, een laag begaafde moeder zonder neurologische verschijnselen en een vader die op relatief jonge leeftijd was overleden. De neurologische toestand vóór diens overlijden is niet bekend.

Samenvattend: er presenteerde zich dus een 31-jarige man met een progressief cerebellair en piramidiaal beeld, een polyneuropathie, met een reeds lang bestaande diarree, peesxanthomen, mentale retardatie, snelle en later ook dysartrische spraak en een positieve familieanamnese.

#### Biochemisch onderzoek

Algemeen klinisch-chemisch onderzoek, waaronder bepaling van parameters voor de lever- en nierfunctie alsook de lipidenspiegels, vertoonde geen relevante afwijkingen. Wel bleek de eiwitconcentratie in liquor verhoogd (1,02 g/l, referentiewaarde 0,15-0,45 g/l) bij een normaal eiwitspectrum, doch een verhoogde albumineratio (12; referentiewaarde  $< 7,5 \times 10^{-3}$ ). Op basis van het neurologische beeld, in combinatie met een aantal karakteristieke symptomen, zoals de chronische diarree, de peesxanthomen en de spraakstoornissen rees bij de neuroloog de verdenking op de galzuurbiosyntheseziekte cerebrotendineuze xanthomatoze (CTX). Daarom werden bloed en urine voor specifieke diagnostiek verstuurd naar een academisch centrum. In het bloed werd een verhoogde concentratie cholestanol gemeten en een cholestanol/cholesterol-ratio van 3,7%, terwijl in de urine verhoogde concentraties galalcoholen werden aangetroffen (tabel 1). Deze waarden zijn bewijzend voor CTX, een stoornis in de biosynthese van de primaire galzuren, berustend op een deficiëntie van het enzym sterol-27-hydroxylase. Ten gevolge van deze deficiëntie wordt er onvoldoende cholzuur en geen chenodeoxycholzuur gevormd. Door het ontbreken van een negatieve terugkoppeling van het chenodeoxycholzuur op het snelheidsbepalende enzym in de galzuursynthese, het 7 $\alpha$ -hydroxylase, worden er abnormale tussenproducten geproduceerd, zoals cholestanol en galalcoholen, welke bepaald kunnen worden in bloed en urine. Beide stoffen werden bij onze patiënt in verhoogde hoeveelheden in de urine uitgescheiden (tabel 1). De diagnose werd tenslotte bevestigd door DNA-onderzoek (Dr. E. Sistermans, klinisch-genetisch centrum Nijmegen), waarbij de patiënt homozygoot bleek te zijn voor de mutatie 1016C>T (T339M) in het sterol-27-hydroxylasegen.

**Tabel 1.** Concentraties plasmacholestanol en -cholesterol, resp. galalcoholen in urine bij de beschreven patiënt. Doordat CTX-patiënten het C-27 atoom van de zijketen van het sterolskelet niet kunnen hydroxyleren, vindt alternatieve hydroxylering plaats op de 23-, 24- en 25-positie. Hierdoor worden 5 $\beta$ -cholestaantetrolen, -pentolen en -hexolen gevormd. Deze worden in verhoogde concentraties uitgescheiden in de urine.

| Patiënt            |              | Cholestanol<br>( $\mu$ mol/l) | Cholesterol<br>(mmol/l) | Ratio<br>(%) | Tetrol* | Pentol* | Hexol* |
|--------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------|--------------|---------|---------|--------|
| Voor therapie:     | - 2 maanden. | 154                           | 4,2                     | 3,7          | 8,8     | 52,7    | 14,1   |
| na start therapie: | + 1 week     | 121                           | 3,3                     | 3,6          | 5,6     | 30,2    | 7,9    |
|                    | + 2 weken    | 98                            | 3,1                     | 3,2          | 4,4     | 22,8    | 5,6    |
|                    | + 3 weken    | 77                            | 3,4                     | 2,2          | 3,0     | 13,1    | 3,9    |
|                    | + 5 maanden  | 23                            | 3,0                     | 0,75         | 1,4     | 7,3     | 2,1    |
| Referentiewaarde   |              | 3,3-12,5                      | 4,7-6,5                 | 0,08-0,21    | < 0,05  | < 0,10  | < 0,05 |

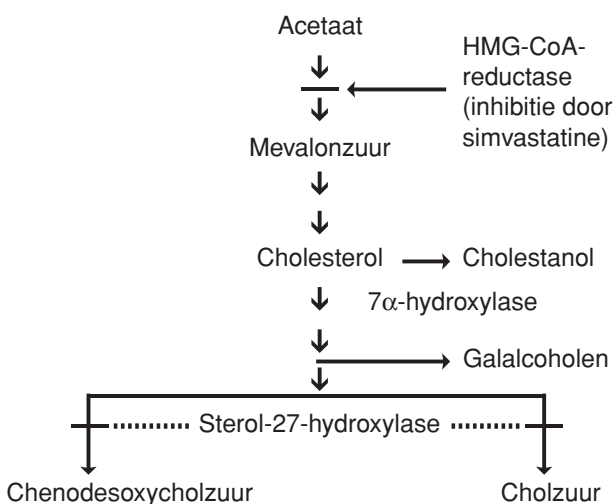
\* arbitraire eenheden per mmol creatinine

## Beschouwing

### Achtergrond gediagnosticeerde ziekte

CTX is een autosomaal recessieve afwijking in de galzuursynthese, berustend op deficiëntie van het mitochondriële enzym sterol-27-hydroxylase. Deze afwijking werd destijds uitgebreid beschreven in dit tijdschrift (1). Wij beperken ons daarom tot een korte samenvatting. Omdat cholzuur onvoldoende en chenodesoxycholzuur niet worden aangemaakt, valt de negatieve feedbackremming weg op  $7\alpha$ -hydroxylase, waardoor grote hoeveelheden cholesterol en cholestanol geproduceerd worden. Deze metabolieten stapelen in verschillende weefsels, inclusief het zenuwstelsel (2). De witte stof is hierbij meer betrokken dan de grijze stof, met als klinische verschijnselen globale geestelijke achteruitgang c.q. vroegtijdige dementie, piramidale motore uitval (cerebraal) en coördinatiestoornissen van motoriek (cerebellair). De spraak is in een vroeg stadium van de aandoening vaak opvallend snel (tachylalie), in een later stadium overgaand in een dysartrie (3). In de perifere zenuwen resulteert dit in polyneuropathie waarbij zowel axon als myelineschede zijn aangetast: de z.g. gemengd axonale-demyeliniserende polyneuropathie. De epilepsie bij CTX zou secundair kunnen zijn als gevolg van corticale schade t.g.v. accumulatie van cholestanol, of het gevolg zijn van (neurotoxische) galalcoholen. Stapeling in de ooglen en de pezen resulteert respectievelijk in symptomen zoals cataract en peesxanthomen. De oorzaak van de chronische diarree bij CTX is onbekend. Het geheel aan aanwezige symptomen in patiënten met CTX, het fenotype, is sterk variabel (2, 4). Ofschoon chronische, onbehandelbare diarree karakteristiek lijkt, met name op jonge leeftijd (5), wordt deze niet overal met name genoemd (2). Door de afwezigheid van 27-gehydroxylerde metabolieten is de activiteit van het  $\beta$ -HMG-CoA-reductase verhoogd hetgeen resulteert in verhoogde cholesterol synthese en daarmee tot soms ernstige atherosclerotische afwijkingen (2).

Door het ontbreken van de 27-hydroxyleringsstap



**Figuur 1.** Vereenvoudigd schema van de galzuursynthese en de voornaamste metabolieten.

stapelt voorts ook o.a.  $5\beta$ -cholestaan- $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -triol. Via de weg van microsomale 23-, 24- en 25-hydroxylering, welke normaal geen rol van betekenis speelt, ontstaan nu galalcoholen met 4 of meer OH-groepen, zoals  $5\beta$ -cholestaantetrol, -pentol resp. -hexol (1, 2). Na uitscheiding in de gal, resorptie in de darm en glucuronidering worden deze galalcoholen verhoogd uitgescheiden in de urine.

Door Verrips et al. (6, 7) zijn alle 20 families in Nederland, bekend met CTX, gegenotypeerd. De door ons gediagnosticeerde patiënt maakt deel uit van een nieuwe "CTX-familie". De indexpatiënt blijkt homozygoot te zijn voor de mutatie 1016C>T (T339M). Deze 'missense'-mutatie in het sterol-27-hydroxylasegen wordt bij Nederlandse CTX-patiënten het meest frequent aangetroffen, en wordt ook door Reshef et al. (8) wereldwijd als meest voorkomende mutatie genoemd.

### Behandelingsopties

De ongebreidelde aanmaak van cholesterol(derivaten) kan worden opgeheven door substitutietherapie met chenodesoxycholzuur (CDCZ, chenofalk, 3x daags 250 mg (1)). Tevens is aangetoond dat toevoeging van de cholesterol syntheseremmer simvastatine een verdere daling van de cholestanolspiegel bevordert (9). Over een periode van enkele jaren treedt daarbij vrijwel volledige normalisering op van de cholestanolspiegel. Tezamen met de urine-galalcoholen vormen deze de parameters voor de therapie monitoring. Onder behandeling van CDCZ blijken neurologische verschijnselen te verbeteren of op zijn minst te stabiliseren (1, 2), uiteraard afhankelijk van het behandelingsstijdstip en de leeftijd van de patiënt. De diarree verdwijnt onmiddellijk na de start van de therapie. Beschreven is dat de cognitieve functies kunnen verbeteren, resulterend in een hoger IQ, een verbeterde oriëntatie en zelfredzaamheid van de patiënten (2).

### Klinisch beloop

Onze indexpatiënt werd volgens het schema van Verrips (4) behandeld met 250 mg chenofalk 3x daags, de eerste 4 weken aangevuld met 10 mg/dag simvastatin, omgezet in 20 mg d.d. na 4 weken, en 30 mg d.d. na 8 weken. Zoals uit tabel 1 blijkt, daalden de verhoogde metabolietwaarden sterk binnen enkele weken na het starten van de CDCZ-toediening. Ofschoon de diagnose bij onze patiënt pas laat gesteld werd, waren de klinische verbeteringen opmerkelijk. De diarree verdween geheel, de spraak verbeterde sterk en zijn cognitief functioneren was duidelijk verbeterd. De paretische en atactische verschijnselen van met name armen en benen waren duidelijk minder geworden, zich o.a. uitend in sterk toegenomen 'activity of daily life'-zelfredzaamheid. Een MRI werd na de start van de therapie (nog) niet herhaald. Na het stellen van de diagnose bij de indexpatiënt werd de diagnose CTX ook bij zijn 5-jaar oudere broer gesteld. Deze werd vervolgens met een zelfde schema therapeutisch behandeld. Ook bij deze patiënt is de diarree prompt gestopt.

Van de jongere broer is ons op dit moment weinig bekend.

## Conclusie

De door ons beschreven patiënt, die reeds geruime tijd bekend was met chronische diarree en een z.g. gemengde polyneuropathie e.c.i., werd nooit uitgebreid onderzocht in een academisch centrum. Een metabole basisscreening op erfelijke metabole ziekten in urine werd, voor zover wij weten, nooit uitgevoerd maar zou in dit geval ook niet tot de diagnose CTX geleid hebben. Dit benadrukt nog eens het grote belang van de vermelding van opvallende symptomen, in dit geval xanthomen, diarree en spraakproblemen, die richtinggevend zijn voor aanvullend onderzoek op de metabole basisdiagnostiek. De combinatie van de neurologische afwijkingen met één of meer van genoemde symptomen wijst op mogelijke CTX. In dat geval is aanvullend onderzoek nodig van galalcoholen in urine en van cholestanol in plasma. De trias van karakteristieke aanvullende symptomen, namelijk chronische diarree, peesxanthomen, en de snelle ongearticuleerde woordenstroom (de aanwezigheid van cataract was in eerste instantie nog onduidelijk) en de bekendheid van de neuroloog met dit zeldzame ziektebeeld, leidde uiteindelijk alsnog tot de juiste diagnose.

## Literatuur

1. Verrips A, Wevers RA, van den Heuvel LPWJ, van Engelen BGM, Keyser A, Gabreëls FJM. Cerebrotendineuze xanthomatosis. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1999; 24: 166-170.
2. Björkhem I, Boberg KM. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill Inc. 1995: 2273-2299.
3. Verrips A, van Engelen, BG, de Swart B, Maassen B, Wevers RA, Keyser A, Gabreëls FJM. Increased speech rate (tachylalia) in cerebrotendinous xanthomatosis: a new sign. *J Med Speech-Lang Pathol*. 1998; 6:161-164.
4. Verrips A. Cerebrotendineuze xanthomatosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145:1673-1677
5. Cruysberg JR, Wevers RA, Tolboom JJ. Juvenile cataract associated with chronic diarrhea in pediatric cerebrotendinous xanthomatosis. *Am.J.Ophthalmol* 1991; 112:606-607.
6. Verrips A, Steenbergen-Spanjers GCH, Luyten JAFM, van den Heuvel LPWJ, Keyser A, Gabreëls FJM, Wevers RA. Two new mutations in the sterol 27-hydroxylase gene in two families lead to cerebrotendinous xanthomatosis. *Hum Genet* 1996; 98: 735-737.
7. Verrips A, Steenbergen-Spanjers GCH, Luyten JAFM, Wevers RA, Wokke JHJ, Gabreëls FJM, Wolthers BG, van den Heuvel LPWJ. Exon skipping in the sterol 27-hydroxylase gene leads to cerebrotendinous xanthomatosis. *Hum Genet* 1997; 100: 284-285.
8. Reshef A, Meiner V, Berginer VM, Leitersdorf E. Molecular genetics of cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of north African origin. *J Lipid Res* 1994; 35:478-483.
9. Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, Stalenhoef A, De Graaf R, Janssen-Zijlstra F, Van Spreken A, Gabreëls FJ. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999; 48: 233-238.

## Summary

*An inborn error of metabolism in a 31-year old man with progressive neurologic deterioration with cataract, xanthomatosis and diarrhea. Bergh FAJTM van den, Prick JJW, Verrips A, Zijlstra FSM, Wevers RA. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 378-381.*

The history of a 33-year-old man with chronic diarrhea, a slowly progressive pyramidal and cerebellar deterioration, as well as a polyneuropathy (PNP) and mental deterioration, is described. The clinical picture appeared to be familial. At the age of 33 years, seven years after the diagnosis of the PNP, the patient was re-examined neurologically in our hospital. Apart from the above-mentioned symptoms and signs, tendon xanthomata were present although less evident. Because of the clinical experience of the local neurologist with this rare clinical picture, the final diagnosis could be made: cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). This rare, treatable autosomal recessive disorder leads to a block in the bile acid biosynthesis with accumulation of cholesterol and metabolites, notably cholestanol. Provided that CTX is diagnosed at an early stage of life, adequate treatment with chenodeoxycholic acid can prevent severe neurological and atherosclerotic damage. The rarity of this disease, however, is often attended with a considerable diagnostic time delay.

*Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; cerebrotendinous xanthomatosis; CTX; bile acid synthesis defect; hydroxylase deficiency*