

Verslagen

Milde multipele acylCoA dehydrogenase deficiëntie (MADD): de sleutel tot een riboflavine transporter defect als oorzaak van het Brown-Vialetto-Van Laere syndroom, een nieuwe behandelbare erfelijke stofwisselingsziekte

N.G.G.M. ABELING¹, M. DURAN¹, A.M. BOSCH², R.J.A. WANDERS¹, F.A. WIJBURG²
en H.R. WATERHAM¹

Multipiele acylCoA dehydrogenase deficiëntie (MADD) is een erfelijke stoornis van de mitochondriale vetzuuroxidatie, tengevolge van een defect in de overdracht van de bij de diverse oxidatiereacties vrijkomende elektronen naar de mitochondriale ademhalingsketen. De primaire oorzaak van MADD ligt in de afwezigheid van het electron transfer flavoprotein (ETF) of het electron transfer flavoprotein oxidoreductase (ETFDH). Riboflavine (vitamine B2) is nodig voor de biosynthese van flavine adenine dinucleotide (FAD), dat als acceptor fungeert voor de bij de oxidatiereacties vrijkomende elektronen, waarna deze worden overgedragen aan het ETFDH, dat de verdere overdracht naar de ademhalingsketen verzorgt.

MADD leidt dan ook tot accumulatie van carnitineesters van de te oxideren vetzuren van alle ketenlengtes in plasma en daarmee tot een karakteristiek patroon van de acylcarnitines in plasma.

Ook het organische zuren excretiepatroon van de urine laat karakteristieke afwijkingen zien.

Het Brown-Vialetto-van Laere (BVVL) syndroom is een ernstige progressieve neurologische ziekte gelijkend op ALS. De ziekte gaat al op de zuigelingenleeftijd gepaard met spierzwakte en hypotonie, respiratoire insufficiëntie door diafragmaparese, progressieve ponto-bulbaire parese, later ook doofheid, en leidt tot vroegtijdig overlijden. Recent zijn mutaties in het *C20orf54* gen beschreven als de genetische oorzaak van dit syndroom (1).

Patiënten en methoden

De index patiënt, een jongetje van 6 maanden, eerste kind van gezonde ouders, presenteerde zich met een korte voorgeschiedenis van progressieve spierzwakte gevolgd door levensbedreigende episodes van ademstilstand, waarvoor hij moest worden beademd. Hij

bleek ernstig hypotoon en spierzwak te zijn en er werd complete paralyse van het diafragma vastgesteld. In een spierbiopt werden ongeclassificeerde myopathische afwijkingen gezien, en er werd een verlaagde pyruvaat-oxidatie gemeten, echter geen verlagingen van enzymactiviteiten. DNA-onderzoek naar spieraandoeningen (SMA, SMARD, myotone dystrofie, X-gebonden myotubulaire dystrofie, polymerase gamma) leverden geen diagnose op. Metabool onderzoek in plasma en urine liet echter een afwijkend acylcarnitineprofiel in het plasma zien (tabel 1) en een eveneens afwijkend organische zuren patroon in de urine, beide suggestief voor een milde vorm van MADD. Gezien de mogelijkheid van een riboflavine-responsieve variant van MADD werd patiëntje behandeld met een hoge dosis riboflavine (10 mg/kg lichaamsgewicht/dag). Dit leidde binnen enkele dagen tot normalisatie van de metabolietpatronen (tabel 1). Ook klinisch werd een duidelijke verbetering gezien, zij het langzamer, en op de leeftijd van 41 maanden heeft hij een normale spierkracht en tonus en is ook zijn cognitieve ontwikkeling normaal.

Primaire MADD werd uitgesloten door een normale palmitaat-oxidatie in fibroblasten en normale resultaten van sequentie-analyse van de *ETFDH*, *ETFA* en *ETFB* genen. Ook mutatie-analyse van het mitochondriale FAD-transporter gen liet geen afwijkingen zien. Meting van flavines in plasma, in essentie volgens Capo-Chichi et al. (2) liet echter duidelijk verlaagde concentraties zien van riboflavine en FAD (tabel 1). Omdat de riboflavine-intake met de voeding ruim voldoende was, ontstond het vermoeden dat het basale probleem bestond in gestoorde intestinale opname van riboflavine uit de voeding in het bloed. In 2009 toonde Yamamoto (3) aan dat het *C20orf54* gen codeert voor de humane homoloog van het rRFT2 eiwit dat in de rat een riboflavine transporter bleek te zijn in de dunne darm. Bij sequentieanalyse van dit gen werd homozygotie vastgesteld voor een pathogene splice acceptor site mutatie: c.1198-2A>C bij de patiënt, en heterozygotie voor dezelfde mutatie bij beide ouders. Met deze bevinding en gelet op de klinische presentatie werd tevens aangetoond dat de patiënt was aangedaan met het Brown-Vialetto-van Laere syndroom. Inmiddels werd het zusje van de index patiënt op de leeftijd van 3 maanden opgenomen met vertraagde ontwikkeling en gegeneraliseerde axiale spierzwakte.

Laboratorium Genetische Metabole Ziekten, Afd. Klinische Chemie¹ en Emma Kinderziekenhuis AMC Amsterdam²

Inmiddels werden deze bevindingen door ons ook uitgebreider gerapporteerd in *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 159-164.

E-mail: n.g.abeling@amc.nl

Tabel 1. Plasma acylcarnitines en flavines in de index patiënt en zijn zusje vergeleken met een MADD patiënt en gezonde controles, vóór en na riboflavine-suppletie. Acylcarnitines in $\mu\text{mol/l}$; flavines in nmol/l .

	Index patiënt	na 2 wk behandeling	Zusje	na 4 wk behandeling	MADD	Controles
C0	18	61,4	35	22	4,2	22-55
C2	3,2	6,2	4,0	3,6	1,9	3,4-13
C4	0,65	0,25	2,97	0,1	8,5	0,07-0,58
C5	0,29	0,12	1,99	0,1	0,31	0,04-0,22
C6	0,27	0,05	0,87	0,04	0,14	0,02-0,12
C8	0,18	0,04	0,70	0,08	0,25	0,04-0,22
C10	0,25	0,06	0,86	0,07	0,49	0,04-0,30
C12	0,15	0,04	0,44	0,05	0,49	0,04-0,12
C14	0,14	0,02	0,23	0,03	0,39	0,02-0,08
C16	0,19	0,05	0,19	0,08	0,37	0,05-0,24
C18: 1	0,16	0,08	0,13	0,1	0,53	0,06-0,28
Riboflavine	1,4	18,5	<1	46		3,9-49
FAD	31	100	30	70		46-114

Gezien de bevindingen bij haar broertje werden direct analyses van acylcarnitines en flavines verricht. Ook bij het zusje werd het bij MADD passende acylcarnitinepatroon en de flavinedeficiëntie gevonden, en werd direct behandeling met hoge dosis riboflavine ingesteld, hetgeen al na een week resulteerde in normalisering van de spierspanning (tabel 1). Na 3 maanden suppletie zijn haar groei en ontwikkeling normaal. Zoals verwacht bleek ook zij homozygoot te zijn voor de c.1198-2A>C mutatie in het *C20orf54* gen.

Resultaten

De resultaten van de acylcarnitine-analyse en de flavines in plasma voor en na suppletie met riboflavine zijn weergegeven in tabel 1. Riboflavinesuppletie leidde bij beide patiëntjes snel tot het normaliseren van de metabolietenpatronen en duidelijke verbetering van de kliniek. Riboflavine en FAD in plasma waren sterk verlaagd, maar na suppletie normaal. Sequentie-analyse van het intestinale riboflavine transporter gen *C20orf54* toonde bij beide patiëntjes homozygotie aan voor een pathogene mutatie. Bij toeval werden tegelijkertijd door Green et al. mutaties ontdekt in hetzelfde gen als oorzaak van het Brown-Vialetto-Van Laere syndroom. De kliniek van onze patiëntjes met het riboflavine transporter defect is overeenkomstig het klinische beeld dat beschreven wordt door dit syndroom.

Conclusie

Bij de beschreven patiënten werd naar aanleiding van het vinden van een MADD-achtig metabolieten-

patroon in plasma en urine een mutatie gevonden in het *C20orf54* gen, waarmee zowel het intestinale riboflavine-transporter defect als het Brown-Vialetto-Van Laere syndroom werd gediagnosticeerd.

De snelle verbetering van zowel de kliniek als de biochemie bij de door ons beschreven patiëntjes impliceert dat tenminste een deel van de symptomen passend bij het Brown-Vialetto-Van Laere syndroom wordt veroorzaakt door de riboflavine deficiëntie en dat riboflavinesuppletie tenminste in jonge patiëntjes met dit syndroom een effectieve therapie kan zijn.

Onze resultaten laten zien dat bij patiënten met onbegrepen spierzwakte en/of hypotonie analyse van acylcarnitines en organische zuren altijd is geïndiceerd en dat bij riboflavine-responsieve vormen van MADD waarbij geen mutatie kan worden aangetoond in een van de betrokken genen altijd analyse van flavines in plasma dient te worden verricht, na tijdelijk staken van de riboflavine-suppletie.

Referenties

1. Green P, Wiseman M, Crow YJ, et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, a pontobulbar palsy with deafness, is caused by mutations in *C20orf54*. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 485-489.
2. Capo-chichi CD, Guenat JL, Feillet F, et al. Analysis of riboflavin cofactor levels in plasma by HPLC. *J Chrom B.* 2000; 739: 219-224.
3. Yamamoto S, Inoue K, Ohta KY, et al. Identification and functional characterization of rat riboflavin transporter 2. *J Biochem.* 2009; 145: 437-443.