

# Een adolescent met psychiatrische problemen die niet reageerden op behandeling: X-gebonden adrenoleukodystrofie

L.P.A. VOOGD, C.M.M.J.F. DE JONG, M. THOBOKHOLT, L.J.J.C. WAGENER-SCHIMMEL, A.X. RUTTEN

**SAMENVATTING** Een 17-jarige jongen meldde zich met forse gedragsproblemen, apathie en cognitieve achteruitgang waarbij uiteindelijk de diagnose X-gebonden adrenoleukodystrofie werd gesteld. Als een patiënt zich meldt met psychiatrische problematiek gecombineerd met neurologische symptomen, moet er differentiaaldiagnostisch gedacht worden aan onder andere metabole ziekten.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)7, 485-489

**TREFWOORDEN** neuropsychiatrie, organische psychiatrie, X-gebonden adrenoleukodystrofie



Wij beschrijven in dit artikel een adolescent met ernstige gedragsproblemen en cognitieve achteruitgang, die niet tot nauwelijks reageerden op behandeling.

## GEVALBESCHRIJVING

Patiënt A, een 17-jarige jongeman, werd overgeplaatst vanuit een gesloten jeugdzorginstelling naar een afdeling orthopsychiatrie voor nadere diagnostiek en behandeling wegens toenemende agressie en seksueel grensoverschrijdend gedrag. Ten tijde van de opname zagen wij een afwachtende jongeman die sprak over diverse opnamen binnen jeugdinstellingen wegens explosief gedrag in de thuissituatie. Hij zou tevens bekend zijn wegens seksueel grensoverschrijdend gedrag. Zijn moeder bevestigde het beeld dat patiënt beschreef.

## Voorgeschiedenis

Zijn psychiatrische voorgeschiedenis vermeldde een reactieve hechtingsstoornis en een pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anderszins omschreven. Zijn somatische voorgeschiedenis bestond enkel uit een adenotonsillectomie en circumcisie.

## Biografie

Patiënt was 7 maanden oud toen hij werd geadopteerd vanuit Zuid-Korea. Op 2-jarige leeftijd verloor hij zijn

adoptievader bij een natuurlijk overlijden waarna zijn adoptiemoeder, 3 jaar later, hertrouwde. Op 10-jarige leeftijd ontstonden er diverse gedragsproblemen, waaronder het uiten van bedreigingen, fysiek geweld, vernielen van goederen en seksueel grensoverschrijdend gedrag, waardoor uithuisplaatsing met een machtiging tot plaatsing in een gesloten afdeling noodzakelijk werd. Desondanks namen de frequentie en ernst van de gedragsproblemen over de jaren toe.

## Onderzoek

Bij opname werd patiënt gezien door een psychiater, neuroloog en klinisch neuropsycholoog, die onvoldoende aanwijzingen zagen voor beeldvormend onderzoek. Laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. Tijdens opname werd echter toenemende apathie vastgesteld, waarna opnieuw een psychiatrisch consult plaatsvond.

Bij het psychiatrisch onderzoek zagen wij een 17-jarige Aziatische jongeman met een matig verzorgd uiterlijk. Hij was onverschillig ten tijde van het consult en maakte nauwelijks oogcontact. Zijn mond bleef tijdens het onderzoek voortdurend open. Het bewustzijn was licht gedaald. Zijn aandacht was matig te trekken en vast te houden. Oriëntatie was in triplo ongestoord. De intelligentie kwam over als zwakbegaafd. Er was een verstoord normbesef

rondom seksualiteit en er was nauwelijks ziektebesef of -inzicht. Er werden geen waarnemingsstoornissen gesignaleerd. Er was bradyfrenie met daarbij inhoudelijk preoccupaties rondom seks. Zijn stemming was neutraal, met een vlak affect. Hij rapporteerde geen somatische klachten. De psychomotoriek was vertraagd, waarbij patiënt geen gestiek gebruikte.

Bij neuropsychologisch onderzoek werd een disharmonisch intelligentieprofiel vastgesteld ten nadele van het verbale IQ (VIQ 67 en PIQ 79) middels WAIS-III. Opvallend was dat bij eerder intelligentieonderzoek een bovengemiddeld intelligentieprofiel werd gevonden (IQ-equivalent 116) middels Raven. Daarnaast werd een trage verwerkingsnelheid vastgesteld, een zeer zwak verbaal begrip en redeneringsvermogen en het moeilijk kunnen vasthouden en bewerken van informatie in het werkgeheugen. Tevens werd geconstateerd dat patiënt een verminderd *theory-of-mind*-vermogen had en moeite met impulscontrole. Op de *Mini Mental State Examination* (MMSE) scoorde patiënt 24/30. Bij neurologisch onderzoek werden een nystagmus, een gestoorde koorddansersgang en generaliseerde hyperreflexie met pathologische voetzoolreflexen geconstateerd. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een frontale of frontotemporale ruimte-innemende afwijking, een auto-immuunziekte, zoals een demyelinisatiestoornis, of een metabole ziekte op basis van het cognitief verval met aanwijzingen voor progressieve inhibitieproblematiek.

Hierop werd besloten beeldvormend onderzoek te verrichten.

### Aanvullend onderzoek

Op de MRI-scan van het cerebrum en de MR-spectrometrie-scan werden een verhoogd T<sub>2</sub>-signaal en een verlaagd T<sub>1</sub>-signaal gezien in het splenium van het corpus callosum doorlopend tot en met het dorsale deel van de capsula interna en externa beiderzijds, uitbreidend in het parieto-occipitale gebied beiderzijds, een beeld passend bij demyelinisatie (FIGUUR 1). Het patroon in combinatie met de leeftijd deed denken aan X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD). Bij metabool onderzoek bleek de koolstofketenratio (C26:0- en C26/C22-ratio) afwijkend. Daarnaast werd bij sequentieanalyse van het ABCD1-gen een hemizygotie mutatie aangetoond, die geassocieerd is met X-ALD.

Het klinische beeld samen met een dergelijke MRI-scan van de hersenen is vrijwel pathognomonisch voor cerebrale X-ALD. Deze diagnose werd bevestigd door het metabool onderzoek en de DNA-diagnostiek.

## AUTEURS

**LAURENS VOOGD**, kinder- en jeugdpsychiater, GGzE, Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Eindhoven.

**CELESTINE DE JONG**, anios, afd. Intensive Care, St. Anna Ziekenhuis, Geldrop.

**MARLOUS THOBOKHOLT**, aios, afd. Kindergeneeskunde, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.

**LAETITIA WAGENER-SCHIMMEL**, neuroloog, afd. Neurologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven.

**ALEXA RUTTEN**, forensisch kinder- en jeugdpsychiater, GGzE, Centrum kinder- en jeugdpsychiatrie, Eindhoven opleider kinderpsychiatrie en Tranzo-Scientific Center for Care and Welfare, Tilburg University, Tilburg.

## CORRESPONDENTIEADRES

Laurens Voogd, GGzE, Centrum kinder- en jeugdpsychiatrie, Postbus 909, 5600 AX Eindhoven.  
E-mail: lpa.voogd@gmail.com

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-12-2017.

## Beloop

Middels bejegeningadviezen en het libidoremmend middel cyproteron, dat opgehoogd was tot 100 mg 2 dd, werd gepoogd de voorwaarden voor een stamceltransplantatie te verbeteren. Dit was niet toereikend omdat de ziekte te ver gevorderd was, waardoor patiënt geen stamceltransplantatie kon ondergaan.

Gedurende de opname ging de toestand van patiënt verder achteruit. De visus verslechterde, hij vertoonde in toenemende mate apathie en er ontstond een spastische paraparese. Uiteindelijk werd hij overgeplaatst naar een verblijfsafdeling voor patiënten met niet-aangeboren hersenletsel.

## DISCUSSIE

### Epidemiologie

De prevalentie van X-ALD wordt geschat op 1:20.000 tot 1:50.000 (Bezman e.a. 2001).

### Klinisch beeld

X-ALD is in twee hoofdgroepen te verdelen: een groep waarin cerebrale manifestaties centraal staan en een groep waarin andere kenmerken centraal staan.

De symptomen van X-ALD zijn zelfs binnen de verschillende groepen zeer variabel. Bovendien kunnen bij familieleden met dezelfde genetische mutatie de symptomen verschillend zijn (Engelen e.a. 2008).

## DE CEREBRALE VORMEN

De meest voorkomende vorm van cerebrale X-ALD is *childhood-onset* cerebrale X-ALD, die zich tussen het 4de en het rode levensjaar openbaart. Bij deze patiënten begint de aandoening vaak met een aandachtstekortstoornis gevolgd door andere psychiatrische en neurologische achteruitgang.

De tweede vorm is de *adolescent-onset* cerebrale X-ALD, die zich pas openbaart tussen het 10de en 22ste levensjaar. Bij deze patiënten presenteert de aandoening zich vaak met primaire bijnierschorsinsufficiëntie, neurologische en psychiatrische problemen.

De derde cerebrale vorm van X-ALD is *adult-onset* cerebrale X-ALD die zich pas na het 22ste levensjaar openbaart. Bij deze patiënten kan de aandoening zich presenteren met elke combinatie van bijnierschorsinsufficiëntie, gonadale, neurologische en psychiatrische problemen (Galvão e.a. 2012). De eerste psychiatrische symptomen die bij patiënten met X-ALD worden opgemerkt, zijn veranderingen in persoonlijkheid, gedrag en cognitieve achteruitgang. Daarnaast kunnen er symptomen zijn die passen bij een manie of psychose. Kenmerkend is dat patiënten nauwelijks op therapie reageren (Rosebush e.a. 1999).

Alle patiënten zullen echter op een gegeven moment neurologische klachten krijgen (Galvão e.a. 2012). Deze beginnen meestal met het ontstaan van een spastische paraparese, veroorzaakt door demyelinisatie van de centrale motorneuronen. De bovenste extremiteiten worden relatief gespaard. Andere neurologische symptomen die

bij alle cerebrale vormen van X-ALD kunnen voorkomen, zijn convulsies, visusafwijkingen, dysartrie en perifere sensorische neuropathie (Rosebush e.a. 1999).

Cerebrale X-ALD leidt meestal binnen twee jaar tot overlijden (Engelen e.a. 2008).

## ANDERE VORMEN VAN X-ALD

Ten eerste bestaat er adrenomyeloneuropathie waarbij volwassenen patiënten last krijgen van een spastische paraparese, gestoorde perifere sensibiliteit in de benen en mictie- en defecatieproblemen. Daarnaast hebben veel patiënten bijnierschors- en gonadale insufficiëntie. Het beloop is licht, maar als na verloop van tijd cerebrale demyelinisatie plaatsvindt, heeft de ziekte een even slechte prognose als cerebrale vormen (Engelen e.a. 2008).

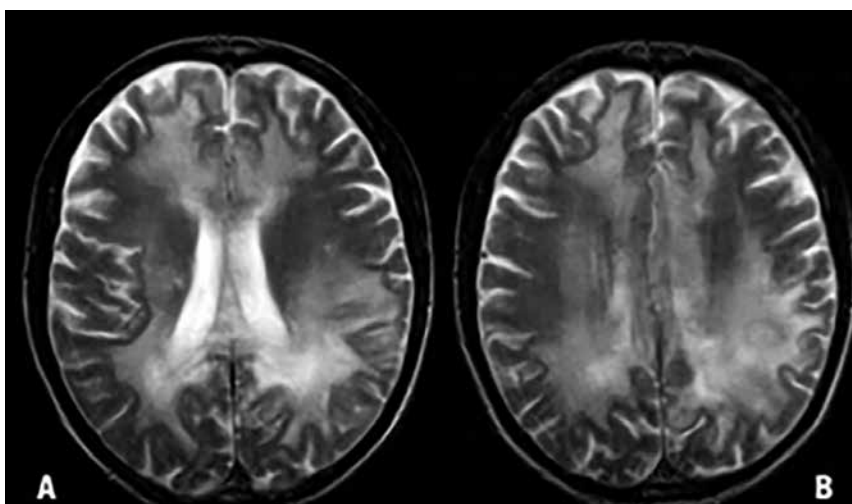
Ten tweede bestaat er een Addison-only-fenotype van X-ALD, waarbij patiënten enkel een bijnierschorsinsufficiëntie hebben met symptomen die passen bij de ziekte van Addison (Rosebush e.a. 1999). Patiënten hebben echter wel risico op het uiteindelijk ontstaan van neurologische uitvalsverschijnselen.

Ten derde bestaan er patiënten die geen symptomen vertonen, patiënten met atypische symptomen van X-ALD en draagsters (Engelen e.a. 2008).

## Aanvullend onderzoek

Bij neuropsychiatrische symptomen passend bij X-ALD is een MRI-scan van het cerebrum geïndiceerd. Voor de diagnose X-ALD is DNA-diagnostiek noodzakelijk.

**FIGUUR 1** (A en B) Voorbeeld (niet van beschreven patiënt) van T<sub>2</sub>-gewogen, axiale MRI-opnamen met confluerende en symmetrische, bilaterale hyperintense zones in de witte stof, uitbreidend in vooral het splenium van het corpus callosum; met uitgesproken betrokkenheid van de parieto-occipitale kwabben (Galvão e.a. 2012; afgedrukt met toestemming)



Op MRI-scans zijn wittestofafwijkingen zichtbaar, passend bij demyelinisatie. In het geval van cerebrale X-ALD zijn wittestofafwijkingen confluërend, bij 80% van de patiënten met een predominantie in de parieto-occipitale en de temporo-occipitale kwabben en bij 15% met een frontale predominantie. Subcorticale gebieden zoals het corpus callosum en de fornix kunnen ook betrokken zijn (Van Uden e.a. 2012).

Middels metabool onderzoek wordt de concentratie zeerlangeketenvezuren (ZLKV), vetzuren met 24-30 koolstofatomen, in plasma onderzocht. Hierbij worden de C26:0-, de C26:0/C22:0- en de C24:0/C22:0-ratio's bepaald.

Verder worden bij DNA-diagnostiek middels sequentieanalyses ABCDI-genmutaties gevonden (Engelen e.a. 2008).

### Pathogenese

Peroxisomen zijn celorganellen die in vrijwel alle eukaryote cellen voorkomen en via  $\beta$ -oxidatie vetzuren verbranden. Het peroxisomale membraan bevat transporteiwitten die nodig zijn voor zowel import van vetzuren als export van producten die ontstaan gedurende de verbranding van vetzuren (Van Roermund e.a. 2003). Een van deze transporteiwitten is het ALD-eiwit. Het gen dat codeert voor het ALD-eiwit, het ABCDI-gen, is gelegen op chromosoom X-q28 en is in het geval van X-ALD gemuteerd.

Normaliter zorgt dit ALD-eiwit ervoor dat het enzym *very long chain*-acyl-CoA-synthetase, een enzym betrokken bij afbraak van ZLKV, vanuit het cytosol het peroxisoom in vervoerd kan worden. In geval van X-ALD gaat dit niet en vindt er intracellulaire stapeling van ZLKV plaats.

ZLKV accumuleren in alle cellen en weefsels, maar uiteindelijk ontstaat met name schade aan cellen die betrokken zijn bij de productie van myeline, zoals schwanncellen in het perifere zenuwstelsel, oligodendrocyten in het centrale zenuwstelsel, en hormoonproducerende weefsels zoals de cellen van Leydig in de testes en de cellen in de bijnierschors (Rosebush e.a. 1999).

Intracellulaire ZLKV-accumulatie veroorzaakt twee verschillende pathologische patronen. Enerzijds is er de niet-inflammatoire celdood in ruggenmerg, perifere zenuwen en bijnieren. Anderzijds ontwikkelt zich bij een deel van de patiënten een hevige inflammatoire reactie in het centrale zenuwstelsel met uiteindelijk snel progressieve, cerebrale demyelinisatie (Engelen e.a. 2008).

### Behandeling

Tijdige diagnose en verwijzing naar een specialist zijn essentiële stappen voor optimale behandeling. Het fenotype, stadium van de ziekte en snelheid van progressie, verwachtingen van de patiënt en de risico's en voordelen van beschikbare therapieën moet men afwegen bij het

kiezen van een behandeling of het afzien daarvan. Een allogene stamceltransplantatie is bij cerebrale X-ALD eerstekeusbehandeling bij patiënten die nog geen neurologische uitvalsverschijnselen hebben, maar bij wie op de MRI-scan wel tekenen van demyelinisatie zichtbaar zijn (Rosebush e.a. 1999). Voor zover bekend is een stamceltransplantatie niet effectief voor fenotypen waarbij cerebrale afwijkingen ontbreken (Engelen e.a. 2008).

Cartier e.a. (2009) hebben in Frankrijk voor het eerst 2 jongens met X-ALD middels genterapie succesvol behandeld. De progressieve cerebrale demyelinisatie van de ziekte stopte 14 tot 16 maanden na de behandeling; een vergelijkbaar resultaat als na stamceltransplantatie (Cartier e.a. 2009). In het verleden werd gedacht dat cholesterolsyntheseremmers zoals lovastatine een plaats in de behandeling van X-ALD zouden kunnen innemen. Het is gebleken dat lovastatine de concentratie ZLKV in het plasma inderdaad verlaagt, maar dat deze nog steeds 2-3 zo hoog blijft als normaal. Lovastatine moet daarom niet als therapie bij patiënten met X-ALD worden voorgeschreven (Engelen e.a. 2010). Dieettherapie bestaande uit vetbeperking in combinatie met het gebruik van Lorenzo's olie normaliseert de ZLKV-concentratie, maar heeft geen invloed op het beloop van cerebrale X-ALD en adrenomyeloneuropathie (Engelen e.a. 2008).

### CONCLUSIE

Indien een patiënt met psychiatrische problematiek nauwelijks op behandeling reageert, daarnaast neurologische symptomen heeft en cognitieve achteruitgang laat zien, moet de behandelaar differentiaaldiagnostisch denken aan minder vaak voorkomende ziekten. Bij een patiënt met bijnierschorsinsufficiëntie, gonadale problemen, psychiatrische problematiek en neurologische uitvalsverschijnselen van met name de onderste extremiteiten moet men denken aan X-ALD.

## LITERATUUR

- Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, e.a. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49: 512-7.
- Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, e.a. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009; 326: 818-23.
- Engelen M, Kemp S, Van Geel BM. Van gen naar ziekte; X-gebonden adrenoleukodystrofie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 804-8.
- Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel BM, e.a. Lovastatin in X-Linked adrenoleukodystrophy. *N Eng J Med* 2010; 362: 276-7.
- Galvão ACR, Machado-Porto GCL, de Gobbi Porto FH, Lucato LT, Nitrini R. Adult-onset adrenoleukodystrophy presenting as a psychiatric disorder: MRI findings. *Dement Neuropsychol* 2012; 6: 290-5.
- Rosebush PI, Garside S, Levinson AJ, Mazurek MF. The neuropsychiatry of adult-onset adrenoleukodystrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 315-27.
- Roermund CW van, Waterham HR, IJlst L, Wanders RJ. Fatty acid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1838-51.
- Uden IWM van, van Norden AGW, Meijer FJA, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Differentiaaldiagnose van witte stofafwijkingen bij volwassenen: een systematische op MRI gebaseerde benadering. 'ABC van witte stofafwijkingen'. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie* 2012; 113: 148-67.

## SUMMARY

# A boy with treatment-resistant psychiatric problems: X-linked adrenoleukodystrophy

L.P.A. VOOGD, C.M.M.J.F. DE JONG, M. THOBOKHOLT, L.J.J.C. WAGENER-SCHIMMEL, A.X. RUTTEN

In this case report we describe a 17-year-old boy with severe behavioural disorders, apathy and cognitive decline who was eventually diagnosed with X-linked adrenoleukodystrophy (x-ALD). If a patient presents with a combination of psychiatric and neurological problems, metabolic diseases such as x-ALD should be included in the differential diagnosis.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)7, 485-489

**KEY WORDS** neuropsychiatry, organic psychiatry, X-linked adrenoleukodystrophy