

Christian Werner MD<sup>1</sup>, Serene Forte PhD, MPH<sup>2</sup>, Axel Boehnke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PTC Therapeutics Germany GmbH, Frankfurt, Germany; <sup>2</sup>PTC Therapeutics Inc., Lynnfield, Massachusetts, USA

## AADC-Mangel ist eine schwerwiegende Erkrankung

AADC-Mangel tritt typischerweise früh auf und kann zu lebenslanger Pflegebedürftigkeit mit lebensverkürzenden motorischen und autonomen Funktionsstörungen, Entwicklungsverzögerungen und vorzeitigem Tod führen.<sup>1-3,13</sup>

In der Regel entwickeln die Patienten keine vollständige Kopfkontrolle oder die Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen oder zu stehen.<sup>2,5</sup>

AADC-Mangel tritt unabhängig von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und geographischer Region auf.<sup>2,5</sup>



Patient 1



Patient 2

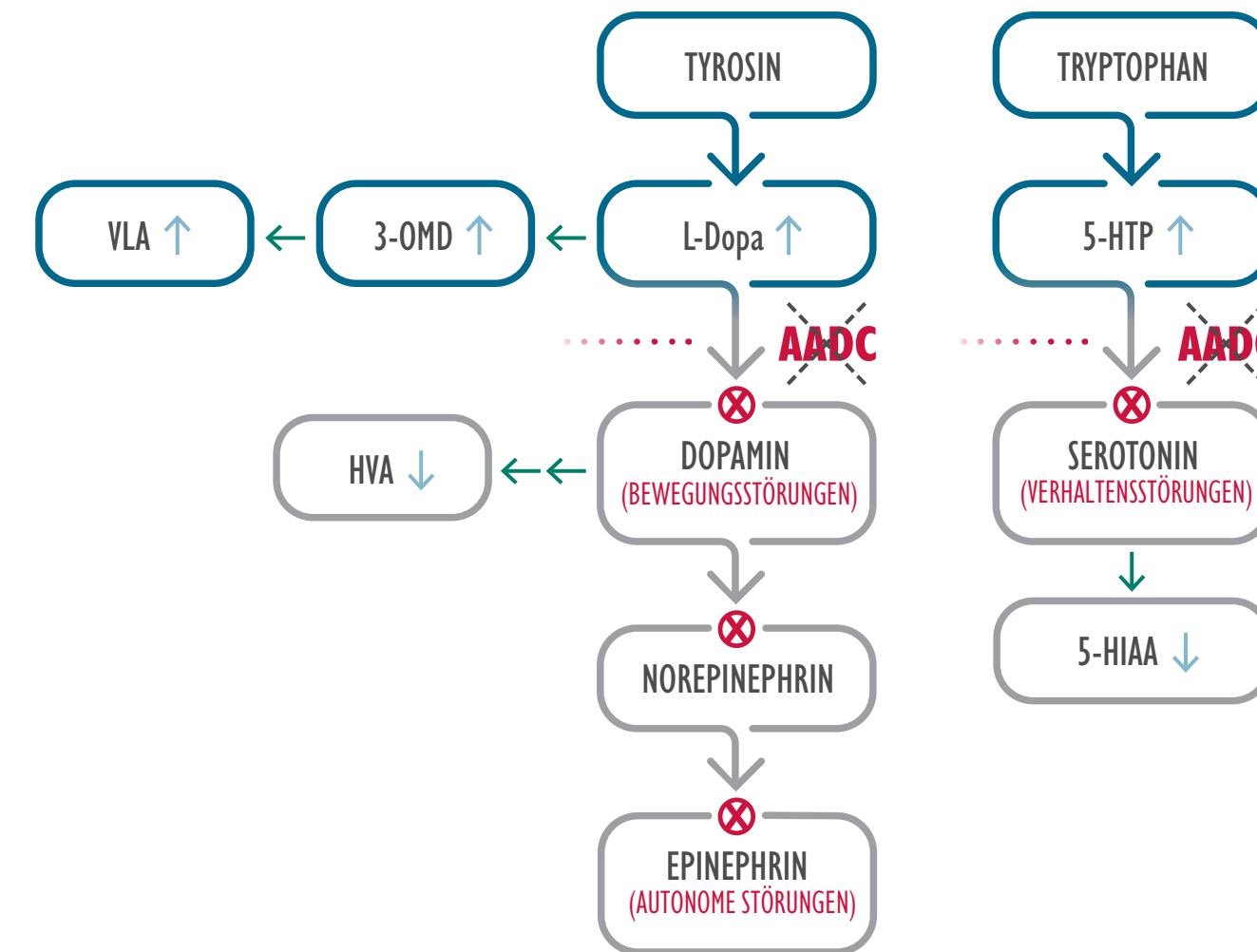
Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Dr. Muramatsu, Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Japan

AADC ist ein Enzym, das für die Biosynthese von Dopamin und Serotonin benötigt wird. AADC-Mangel geht mit einem breitem Spektrum von Symptomen einher.

AADC ist ein Enzym, das für die Biosynthese von Dopamin und Serotonin benötigt wird<sup>2,3,6,7</sup>

■ AADC-Mangel ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit. Mutationen im DOPA-Decarboxylase-(DDC-)Gen führen zu einer erniedrigten enzymatischen Aktivität von AADC mit der Folge schwerer kombinierter Mängel der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin, Norepinephrin und Epinephrin

■ Im Ergebnis sind die Konzentrationen von L-Dopa, 3-OMD, VLA und 5-HTP erhöht, während die der Neurotransmitter-Metaboliten HVA und 5-HIAA sinken



AADC-Mangel kann sich mit einem breiten Spektrum von Symptomen manifestieren. Am häufigsten sind:<sup>1,3</sup>

**MUSKELHYPOTONIE**    **ENTWICKLUNGSVERZÖGERUNGEN**  
**BEWEGUNGSSTÖRUNGEN, VOR ALLEM OCULOGYRE KRISE**

■ In den veröffentlichten Consensus-Richtlinien:

- betrug das mittlere Alter beim Einsetzen von Symptomen bei Patienten mit AADC-Mangel 2,7 Monate (n=68)<sup>2</sup>
- trotz dieses jungen Lebensalters, bei dem die Symptome zum ersten Mal auftraten, wurde der AADC-Mangel im Mittel erst im Alter von 3,5 Jahren (n=68) diagnostiziert<sup>2</sup>

In einer Verlaufsstudie an 37 Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel erreichten 97% der Probanden die motorischen Meilensteine nicht<sup>1,5</sup>

■ Dies umfasst die Fähigkeit, zu sitzen, zu stehen, zu gehen und zu laufen und/oder zu sprechen

Die Symptome verbessern sich in der Regel nicht, was zu einer lebenslangen Pflegebedürftigkeit führt<sup>1,3</sup>

■ Bei Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen, treten langfristig kardiale Komplikationen und orthopädische Probleme auf, das Infektionsrisiko ist erhöht<sup>2</sup>

■ Das Körpergewicht kann in den ersten Lebensmonaten normal sein, Wachstum und Gewichtszunahme können sich aber nach dem ersten Jahr verlangsamen<sup>5</sup>

AADC-Mangel tritt unabhängig von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Heimatland auf<sup>2,5</sup>

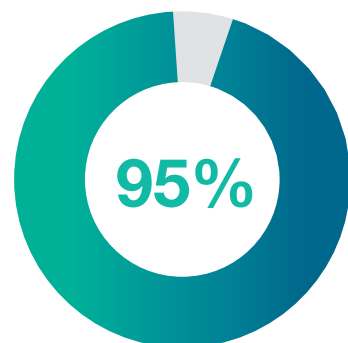
■ AADC-Mangel wurde bei Menschen mit asiatischer, kaukasischer, arabischer, iranischer und jüdischer Herkunft berichtet<sup>2,8</sup>

AADC-Mangel ist mit typischen Krankheitszeichen und Symptomen verbunden. Das Fehlen einer korrekten Diagnose verzögert oft eine Behandlung und angemessene Versorgung.

Symptome bei Patienten mit AADC-Mangel (%)<sup>3,8</sup>

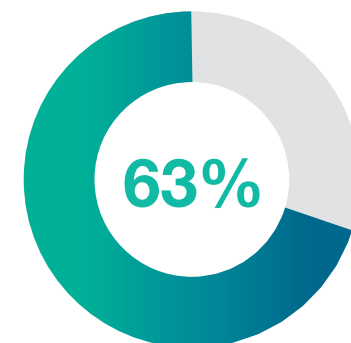
Muskelhypotonie<sup>2-5</sup>

■ Häufigstes Symptom



Entwicklungsverzögerungen<sup>2-5</sup>

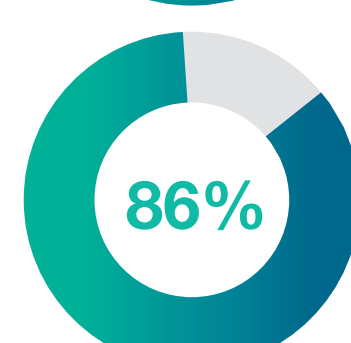
■ Beeinträchtigung der Kopfhaltkontrolle, des Sitzens, Krabbelns oder Stehens  
■ Sprachverzögerungen



Bewegungsstörungen

Oculogyre Krise<sup>2,3,6,8</sup>

- Episoden einer anhaltenden Aufwärts- oder Seitwärtsbewegung der Augen, rhythmische orofaziale Bewegungen, Flexion des Nackens nach hinten und lateral, Protrusion der Zunge und Kieferspasmen
- Kann wenige Sekunden bis zu mehrere Stunden andauern und mehrmals am Tag oder in der Woche auftreten
- Tritt möglicherweise nicht in allen Fällen auf



Sonstige<sup>2,3</sup>

■ Dystonie (53%)    ■ Hypokinesie (32%)

Autonomie Störungen<sup>2,3,6</sup>

■ Hyperhidrose (65%)    ■ Ptosis (39%)    ■ Hypersalivation (41%)    ■ Nasale Kongestion (31%)

\*Prozentangaben auf der Grundlage einer klinischen Studie mit 78 Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel.<sup>3</sup>

Obwohl die Symptome bereits im Säuglingsalter einsetzen, wird die Diagnose meist verzögert gestellt<sup>2,3</sup>

**3,5** Mittleres Alter bei Diagnose  
**3,5 Jahre<sup>2</sup>**

**2 Monate bis 23 Jahre<sup>2</sup>** Altersbereich bei Diagnose

Viele der häufigsten Symptome eines AADC-Mangels können auch auf eine Reihe anderer Erkrankungen wie Cerebralparese und Epilepsie zurückgeführt werden, was zu einer möglichen Fehldiagnose führt.<sup>2,3,8-10</sup> Wenn jedoch die folgenden Symptome auftreten, sollte eine Untersuchung auf AADC-Mangel erfolgen:

- Autonome Störungen, die für andere Krankheiten untypisch sind<sup>2,8-11</sup>
- EEG und Neuroimaging normal; eine Studie hat gezeigt, dass EEG, MRT und CT nur bei wenigen Patienten mit AADC-Mangel anomal sind<sup>3</sup>

## Literatur

1. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, et al. J Inherit Metab Dis. 2009;32(3):371-380.
2. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z.
3. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Neurology. 2010;75(1):64-71.
4. Kojima K et al, Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, Brain 2019; 142:322-333.
5. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. JIMD Rep. 2018;40:1-6. doi: 10.1007/8904\_2017\_54.
6. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, et al. Neurology. 2004;62(7):1058-1065.
7. Hwu WL, Lee NC, Chien YH, et al. Adv Pharmacol. 2013;68:273-284.
8. Lee WT. Epilepsy & Seizure. 2010;3(1):147-153. https://www.jstage.jp/article/eaands/3/1/3\_1\_147/\_article/-char/en. Accessed December 18, 2018.
9. Krigger KW. Am Fam Physician. 2006;73(1):91-100.
10. Ng J, Papandreou A, Heales SJ, et al. Nat Rev Neurol. 2015; 11(10):567-584.
11. Kurian MA, Dale RC. Continuum (Minneapolis). 2016;22(4 Movement Disorders):1159-1185.
12. Garcia-Cazorla A, Duarte S, Serrano M, et al. Mitochondrion. 2008;8(3):273-278.
13. Helman G, Pappa MB, Pearl PL. JIMD Rep. 2014;17:23-27.

Eine frühe Diagnose kann dazu beitragen, die Behandlung und Versorgung von Patienten mit AADC-Mangel zu verbessern

Diagnostischer Ansatz bei vermutetem AADC-Mangel<sup>2,12</sup>



Muskelhypotonie UND GLEICHZEITIG verzögerter motorischer Entwicklung SOWIE MMR2, das nicht mit den klinischen Symptomen übereinstimmt

Bewegungsstörungen

→ Oculogyre Krise → Dystonie → Hypokinesie und/oder Bradykinesie

Oft liegen autonome Störungen vor

• Ptosis • Temperaturinstabilität • Nasale Kongestion

Diese Schritte können helfen, einen AADC-Mangel zu erkennen:<sup>2</sup>

1 Durchführen<sup>2</sup>

- Bestimmung der Neurotransmitter im Liquor
- Messung der Enzymaktivitäten im Plasma

Weitere hilfreiche diagnostische Tests<sup>2</sup>

- Bestimmung von 3-OMD im Blut
- Bestimmung organischer Säuren im Urin

2 Interpretieren<sup>2</sup>

- Erniedrigt: HVA, 5-HIAA und MHPG; Erhöht: 3-OMD, L-dopa, 5-HTP; Pterine im Liquor normal

UND/ODER

- Niedrige AADC-Enzym-Aktivitäten im Plasma
- VLA im Urin erhöht

3 Mit Gentest bestätigen<sup>2</sup>

- Mutation(en) im DDC-Gen

Blutplasma	Liquor	Gentests
↓ AADC-Enzymaktivität erniedrigt	↑ Konzentration erhöht 3-OMD, L-dopa, 5-HTP	Varianten des DDC-Gens
	↓ Konzentration erniedrigt 5-HIAA, HVA	
	↑ Pterine normal	

Die Consensus-Richtlinien empfehlen, die Diagnose eines AADC-Mangels mithilfe eines Gentests zu bestätigen.<sup>2</sup>

3-OMD = 3-O-Methyl-dopa, 5-HIAA = 5-Hydroxyindoleessigsäure, 5-HTP = 5-Hydroxytryptophan, DDC = Dopa-Decarboxylase, HVA = Homovanillinsäure, L-Dopa = L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, MHPG = 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol, VLA = Vanillylmethylsäure.

## FAZIT

AADC-Mangel ist eine seltene und folgenschwere Erkrankung des Zentralnervensystems, die typischerweise früh auftritt und lebenslange Pflege erfordern kann.<sup>1-3,13</sup>

Mögliche Folgen eines AADC-Mangels sind Muskelhypotonie, Entwicklungsverzögerungen, Bewegungsstörungen und autonome Störungen.<sup>2-7</sup>

Eine frühe Diagnose kann dazu beitragen, die Versorgung und Behandlung von Patienten mit AADC-Mangel zu verbessern.<sup>1-3</sup> AADC-Mangel kann jedoch fehldiagnostiziert werden oder unerkannt bleiben.<sup>2,8</sup>

Muskelhypotonie ist das häufigste Symptom bei AADC-Mangel. Es ist daher notwendig, eine Untersuchung auf AADC-Mangel bei Patienten mit unerklärlicher Hypotonie in Betracht zu ziehen.