

Juveniel parkinsonisme: een praktische aanpak

Juvenile parkinsonism: a practical approach

Mw. L. van den Heuvel¹, dr. M.A.A.P. Willemsen², mw. M. Schouten³, dr. B.P.C. van de Warrenburg⁴, dr. B. Post⁴

SAMENVATTING

Parkinsonisme is een bekend klinisch syndroom, dat vaak veroorzaakt wordt door de ziekte van Parkinson. Als de symptomen voor de leeftijd van 21 jaar beginnen (juveniel parkinsonisme) is de differentiaal-diagnose uitgebreider en moeten er verschillende zeldzame ziektebeelden worden overwogen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste differentiaal-diagnostische overwegingen bij juveniel parkinsonisme en een praktische leidraad voor de diagnostische 'work-up'.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIRUR 2017;118(2):54-64)

SUMMARY

Parkinsonism is a well known clinical syndrome, most often caused by idiopathic Parkinson's disease. If symptoms start before the age of 21 (juvenile parkinsonism) the differential diagnosis is more extensive and rare causes must be considered. In this article we present an overview of the most important differential diagnostic considerations in juvenile parkinsonism and we give guidance for the diagnostic workup.

INLEIDING

Traagheid, stijfheid en tremor vormen de kenmerkende verschijnselen van een hypokinetisch-rigide syndroom. De oorzaak hiervoor is meestal neurodegeneratief, zoals de idiopathische ziekte van Parkinson. Bij een debuut op jonge leeftijd moeten echter ook andere aandoeningen overwogen worden. Bij een begin van ziekteverschijnselen voor het 21^e levensjaar wordt gesproken van juveniel parkinsonisme. Deze vorm van parkinsonisme is zeldzaam en kan het gevolg zijn van veel verschillende oorzaken, van zowel verworven als erfelijke aard. Het is van belang om bij juveniel parkinsonisme het goede aanvullende onderzoek in te zetten om onnodige diagnostiek en vertraging in de start van een eventuele specifieke behandeling te voorkomen. In

dit artikel wordt uitgebreider ingegaan op juveniel parkinsonisme, worden de 2 grote etiologische categorieën besproken en krijgt u aan de hand van een flowchart handvatten voor de diagnostiek.

ETIOLOGIE

Er zijn weinig studies gedaan naar de wereldwijde prevalentie van juveniel parkinsonisme. In een Nederlandse cohortstudie van 187 patiënten met parkinsonisme met een ziektebegin onder de 50 jaar hadden 3 patiënten (1,6%) een ziektebegin onder de 20 jaar.¹ Dit suggereert dat juveniel parkinsonisme in Nederland zeldzaam is. De proportie van patiënten met een onderliggende genetische aandoening in deze populatie is hoog. De belangrijkste oorzaken die niet gemist

¹aios neurologie, ²kinderneuroloog, ³klinisch geneticus, ⁴neuroloog, allen Radboudumc, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: dr. B. Post, neuroloog, afdeling Neurologie, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen (943), tel.: 024 361 43 08, e-mailadres: bart.post@radboudumc.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diagnostiek, doparesponsieve dystonie, juveniel parkinsonisme, ziekte van Huntington, ziekte van Wilson.

Keywords: diagnostics, doparesponsive dystonia, Huntington's disease, juvenile parkinsonism, Wilson's disease.

Ontvangen 30 mei 2016, geaccepteerd 1 september 2016.

mogen worden, zijn doparesponsieve dystonie (DRD), de ziekte van Wilson en de ziekte van Huntington. Het tijdig herkennen van deze aandoeningen is belangrijk vanwege de behandelbaarheid (DRD en de ziekte van Wilson), de ernst van de aandoening en de belangrijke consequenties voor genetische counseling. In enkele studies naar sporadische gevallen van juveniel parkinsonisme wordt bij 75-80% van de patiënten een mutatie beschreven in het *parkin*-gen.² In het eerder beschreven Nederlandse cohortonderzoek werd maar bij 1 van de 3 patiënten een *parkin*-mutatie gevonden. Bij patiënten met een hypokinetisch-rigide syndroom beginnend na het 21^e levensjaar komt een genetische oorzaak beduidend minder vaak voor (3-9% bij een leeftijd >30 jaar) en wordt vaker de diagnose idiopathische ziekte van Parkinson gesteld.^{1,2}

In het algemeen is juveniel parkinsonisme niet gelijk aan de ziekte van Parkinson op jonge leeftijd, en is de pathofysiologie niet beperkt tot pre-synaptisch dopaminerg neuronaal verlies. De oorzaken van juveniel parkinsonisme kunnen grofweg in 2 groepen worden ingedeeld (zie *Tabel 1* op pagina 57).

VERWORVEN OF SECUNDAIRE OORZAKEN

Bij een deel van de patiënten met juveniel parkinsonisme is er sprake van een verworven oorzaak. Voorbeelden hiervan zijn: hypoxisch-ischemische beschadigingen, intoxicaties met onder andere koolstofmonoxide, iatrogen (medicamenteus bij neuroleptica, anti-emetica en calciumkanaalblokkers of door bestraling/chirurgie), auto-immuunaandoeningen zoals systemische lupus erythematoses, tumoren van de basale ganglia, hydrocefalus en aandoeningen van de bijnierschlieren (waardoor calcificatie van de basale ganglia optreedt¹¹).

GENETISCHE OORZAKEN

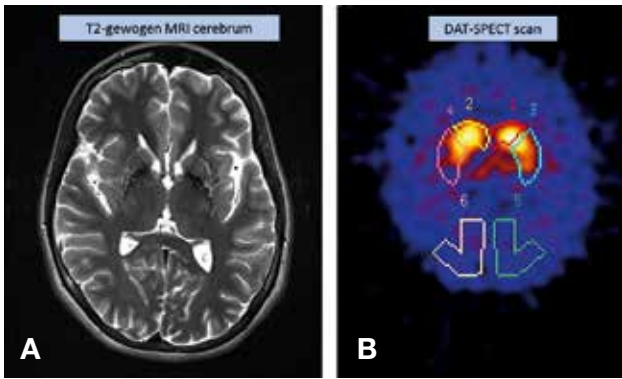
Als er geen sprake is van een verworven of secundaire oorzaak voor het hypokinetisch-rigide syndroom, moet worden gedacht aan diverse genetische oorzaken. In deze groep is het belangrijk om eerst behandelbare oorzaken uit te sluiten, waarvan DRD en de ziekte van Wilson de belangrijkste aandoeningen zijn. Ten tweede is het van belang om (andere) genetische aandoeningen die ernstige consequenties voor de familie hebben, snel op te sporen. Hiervan is de ziekte van Huntington het belangrijkste voorbeeld. Gezien de hoge prevalentie van mutaties in sommige PARK-genen zoals in het *parkin*-gen moet ook hier speciale aandacht voor zijn.

DOPARESPONSIEVE DYSTONIE

De meest voorkomende vorm van DRD wordt veroorzaakt door een mutatie in *GCHI*, het gen dat codeert voor het GTP-cyclohydrolase.⁵ Dit enzym is betrokken bij de productie van tetrahydrobiopterine, wat weer een cofactor is voor enzymen die een rol spelen in de dopaminebiosynthese. Het is een autosomaal-dominant overervende aandoening met een incomplete penetrantie, die hoger is bij vrouwen (87%) dan bij mannen (38%).¹² Het klinische beeld begint meestal voor het 10^e levensjaar met dystonie van 1 of beide voeten. De symptomen kennen een dagfluctuatie met toename later op de dag. Het klinische beeld kan zich uitbreiden tot een ernstige gegeneraliseerde dystonie. Recentelijk is gebleken dat mutaties in *GCHI* niet alleen zorgen voor een dopaminedepletie, maar dat deze mutaties tevens worden geassocieerd met nigrostriatale degeneratie.¹³ In het beloop kunnen er dan ook parkinsonistische verschijnselen ontstaan, waarbij dystonie niet altijd op de voorgrond hoeft te staan. Verder worden er vaak levendige reflexen gevonden. Dit kan er samen met dystonie van de grote teen ('striatal toe') toe leiden dat ten onrechte de diagnose cerebrale parese wordt gesteld. Het klassieke diagnostische element is een duidelijke verbetering van het klinische beeld als een lage dosis levodopa wordt gegeven. Een levodopatrial met een langzaam oplopende dosis levodopa tot 2-5 mg/kg is geïndiceerd.¹⁴ De diagnose kan worden gesteld door liquoronderzoek naar neurotransmittermetabolieten en pterines, en mutatie-analyse van het *GCHI*-gen.^{15,16} Men dient zich te bedenken dat DRD ook kan worden veroorzaakt door (nog veel zeldzamere) autosomaal-recessieve aandoeningen in een van de andere enzymen die nodig zijn bij de productie van tetrahydrobiopterine (bijvoorbeeld sepiapterinedeficiëntie) of dopamine (namelijk tyrosinehydroxylase (TH)-deficiëntie).

DE ZIEKTE VAN WILSON

Een van de belangrijkste aangeboren metabole ziekten die een hypokinetisch-rigide syndroom kan veroorzaken, is de ziekte van Wilson. De ziekte van Wilson is een autosomaal-recessieve ziekte die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *ATP7B*-gen. De *ATP7B*-transporter speelt onder andere een rol bij het uitscheiden van koper in de gal. Bij een defect in het *ATP7B*-eiwit kan koper niet goed worden afgevoerd en ontstaat er koperstapeling in de lever, waarna koper in de circulatie terecht komt en onder andere neerslaat in de hersenen, cornea en de nieren.^{17,18} De ziekte van Wilson geeft een zeer heterogeen beeld, maar kan met neurologische



FIGUUR 1. A. MRI-scan van het cerebrum van een 20-jarige patiënte die vanaf haar 12^e een hypokinetisch-rigide syndroom ontwikkelde met een geringe dystonie aan de hand. T2-gewogen MRI liet een symmetrische atrofie van het putamen en de nucleus caudatus zien. Er was sprake van signaalverlies aan de mediale zijde van het putamen en de globus pallidus, suggestief voor ijzerstapeling. **B.** Op een DAT-SPECT-scan was een gestoorde pre-synaptische dopaminerge opname in de nucleus caudatus en het putamen beiderzijds te zien. De patiënte bleek een verlengde CAG-repeat van 67 in het *HTT*-gen te hebben. Uit genetisch onderzoek van beide (asymptomatische) ouders bleek de vader een repeatlengte van 37 te hebben en de moeder een repeatlengte van 30. Op basis hiervan kon de diagnose juveniele ziekte van Huntington worden gesteld.

verschijnselen beginnen. Meestal openbaart de ziekte zich tussen het 5^e en 35^e levensjaar, maar de eerste symptomen kunnen zich op iedere leeftijd manifesteren (3-80 jaar).^{18,19} De neurologische symptomen van de ziekte van Wilson bestaan uit een hypokinetisch-rigide syndroom, tremor, ataxie en dystonie.¹⁹ Andere belangrijke symptomen zijn grimassen (risus sardonicus), speekselvloed, piramidale verschijnselen of insulpen. Verschillende symptomen kunnen op de voorgrond staan en symptomen kunnen zowel zeer subtiel optreden als snel progressief zijn. De aanwezigheid van sensibele klachten maakt de diagnose ziekte van Wilson onwaarschijnlijk. Er is vaak een matige respons op levodopa.²⁰

Bij patiënten met de ziekte van Wilson en neurologische verschijnselen zijn de MRI-beelden vrijwel altijd afwijkend. Op T2-gewogen opnamen zijn er bilaterale hyperintense afwijkingen te zien in het putamen, de nucleus caudatus, de thalamus, het mesencefalon en/of de pons. De gouden standaard om de diagnose te stellen is de meting van het kopergehalte in een leverbiopt.¹⁸ Mutatieanalyse van het *ATP7B*-gen is ook sensitief en specifiek en kan wanneer afwijkend een leverbiopt onnodig maken.¹⁷ Daarnaast worden er afwijkingen gezien in de

leverchemie, het bloedbeeld, de koperuitscheiding in 24-uursurine en het ceruloplasmine in het serum. Kenmerkend zijn Kayser-Fleischerringen in de cornea die kunnen worden gezien met spleetlamponderzoek.¹⁸ Onbehandeld heeft deze ziekte een fatale afloop. Vroege behandeling met koperchelatoren en/of zink zorgt voor verbetering van de leverfunctie en herstel van neurologische symptomen. Hoe eerder de ziekte wordt ontdekt en behandeling wordt ingesteld, hoe beter de prognose.

DE ZIEKTE VAN HUNTINGTON

De ziekte van Huntington is een autosomaal-dominant overervende aandoening die veroorzaakt wordt door een verlenging van de 'trinucleotide repeat' (CAG) in het *HTT*-gen. De juveniele vorm (ook wel de Westphal-variant genoemd) treedt op voor het 21^e levensjaar en is zeldzaam. Het klinische beeld wordt gedomineerd door een symmetrisch hypokinetisch-rigide syndroom. Andere klinische verschijnselen die vaak worden gezien zijn dystonie, chorea, oogbewegingsstoornissen, epilepsie, gedragsproblemen en cognitieve problemen. Op MRI van de hersenen wordt atrofie van de nucleus caudatus en het putamen gezien (zie *Figuur 1*).²¹ De juveniele ziekte van Huntington wordt vooral paternaal overgedragen en is geassocieerd met een langere repeatlengte (60-100 repeats). Meestal wordt de juveniele vorm van de ziekte gevonden bij families die bekend zijn met de ziekte van Huntington, waarbij er verdere verlenging optreedt van repeats in de volledige penetrantieregion (>40 repeats). Een negatieve familieanamnese sluit de diagnose echter niet uit. De diagnose wordt gesteld door mutatieanalyse van het *HTT*-gen.²¹

PARK-GENEN

Er worden steeds meer genen geïdentificeerd die een rol spelen bij erfelijke vormen van parkinsonisme, met als gevolg dat de genetische differentiaaldiagnose steeds uitgebreider wordt. Over het algemeen hebben monogene vormen van parkinsonisme een vroeg ziektebegin, met uitzondering van de *LRRK2*-geassocieerde vorm waarbij de ziekte pas na het 50^e levensjaar begint.²² De incidentie van mutaties in de verschillende genen is omgekeerd gerelateerd met de leeftijd waarop de ziekte begint: hoe jonger de eerste symptomen ontstaan, hoe groter de kans op het vinden van mutaties. Een van de meest voorkomende oorzaken van autosomaal-recessief overervend juveniel parkinsonisme is een mutatie in het *parkin*-gen. Bij patiënten met een ziektebegin <20 jaar wordt een incidentie van 77% beschreven voor een mutatie in het *parkin*-gen, terwijl dit

TABEL 1. Oorzaken van een juveniel hypokinetisch rigide syndroom (samengesteld aan de hand van artikelen van Schrag et al., Garcia et al., Klein et al., Paviour et al. en Bhidayasiri et al. en informatie vanuit www.omim.org).³⁻⁸

	Klinische aanwijzingen	Diagnostisch onderzoek
Verworven oorzaken (secundair aan exogene factoren)		
Hypoxisch-ischemische encefalopathie	Encefalopathie, aanwijzingen voor hypoxie	MRI
(Post-)infectieus	Koorts, encefalopathie, meningeale prikkeling (Japanse B-encefalitis, Epstein-Barr-virus, Central European Tick Borne encephalitis, polio, coxsackie B, varicella-zostervirus, mazelen, hiv)	Serum: infectieparameters, hiv Liquor: virale titers/PCR, leukocyten, glucose, eiwit EEG, MRI
Immuungemedieerde stoornissen (Met name SLE)	Systemische aanwijzingen voor SLE, psychiatrische symptomen, insulten, hersenzenuwuitval, chorea, extrapiramidale verschijnselen, rigiditeit, tremor	Serum: Antinucleaire antistoffen, anti-dsDNA, bezinking MRI basale ganglia
Intoxicaties	Coma, encefalopathie, cognitieve achteruitgang, insulten Anamnestic aanwijzingen voor koolstofmonoxidevergiftiging, gebruik pesticiden, MDMA-intoxicatie	MRI basale ganglia
Medicamenteus (Neuroleptica, anti-emetica of calciumkanaalblokkers)	Symptomen na start of ophoging van medicatie <i>Neuroleptica</i> : symmetrisch, reversibel, bradykinetisch-rigide syndroom met respons op anticholinergica	Medicatievoorgeschiedenis, effect stoppen of verlagen medicatie
Tumoren van de basale ganglia	Tekenen van verhoogde intracranieële druk, andere focale afwijkingen	MRI → tumoren supratentorieel en in de fossa posterior
Hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie	Sierpijn en spierspasme, hyperreflexie, tintelingen, cataract	PTH, calcium, albumine, magnesium, fosfaat
Osmotisch demyelinisatiesyndroom	Snelle natriumcorrectie	Serum natriumgehalte, MRI
Hydrocefalus	Tekenen van verhoogde intracranieële druk, cognitieve stoornissen	CT/ MRI
Dentato-olivary dysplasia	Symptomen in neonatale periode	MRI
Genetische oorzaken van een hypokinetisch rigide syndroom - Puur hypokinetisch-rigide syndroom		
PARK 2	Asymmetrisch parkinsonisme, dystonie van de voet, langzame progressie, vroege motore complicaties, gedragsstoornissen	<i>Parkin</i> -gen (AR)
PARK 6	Gering parkinsonisme met langzame progressie en goede respons op levodopa	<i>PINK1</i> -gen (AR)

VERVOLG TABEL 1. Oorzaken van een juveniel hypokinetisch rigide syndroom (samengesteld aan de hand van artikelen van Schrag et al., Garcia et al., Klein et al., Paviour et al. en Bhidayasiri et al. en informatie vanuit www.omim.org).³⁻⁸

	Klinische aanwijzingen	Diagnostisch onderzoek
PARK 7	Gering parkinsonisme met langzame progressie en goede respons op levodopa, psychiatrische comorbiditeit	<i>DJ-1</i> -gen (AR)
PARK 1	Asymmetrische rusttremor, rigiditeit, houdings- en loopstoornissen, soms dystonie, langzame progressie	<i>SNCA</i> -gen (AD)
- Hypokinetisch-rigide syndroom met dystonie op de voorgrond		
Doparesponsieve dystonie	Dystonie, vaak beginnend op jonge leeftijd aan de voeten, dagfluctuaties, parkinsonisme, levendige reflexen, goede respons op levodopa	Neurotransmittermetabolieten en pterines in de liquor, DAT-SPECT, <i>GCH1</i> -gen (AD), <i>TH</i> -gen (AR), eventueel fenylalaninebelastingtest
Juvenile ziekte van Huntington	Positieve familieanamnese. Symmetrisch hypokinetisch rigide syndroom vaak met dystonie, chorea, oogbewegingsstoornissen, epilepsie, gedragsproblemen en cognitieve problemen	<i>HTT</i> -gen (CAG repeats, AD) Atrofie nucleus caudatus en putamen op MRI
'Rapid onset dystonia parkinsonism'	(Sub)acut ontstaan van dystonie met parkinsonisme, vaak na stressvolle situatie, bulbaire en oromandibulaire betrokkenheid, matige respons op levodopa	<i>ATP1A3</i> -gen (<i>DYT12</i> , AD)
'Young onset dystonia parkinsonism'	Gegeneraliseerde dystonie van voornamelijk nek en romp, met oromandibulaire en laryngeale dystonie en parkinsonisme	<i>PRKRA</i> -gen (<i>DYT16</i> , AR)
Dopaminetransporterdeficiëntie	Op jonge leeftijd ontstane, snel progressieve dystonie met parkinsonisme, vaak met oculogyrische crisis	<i>SLC6A3</i> -gen (AR) Neurotransmittermetabolieten en pterines in de liquor
X-gebonden parkinsonisme met dystonie/ Lubag	Parkinsonisme met (soms later beginnende) op de voorgrond staande focale dystonie, vooral van kaak en nek, voornamelijk Filippijnse mannen	<i>TAF1</i> -gen (<i>DYT3</i> , X-gebonden)
Cirroze-dystonie-polycythemie-hypermanganemie-syndroom (HMDPC) ⁹	Hypermanganemie met dystonie, polycythemie en cirrose, extrapiramidale verschijnselen, gedragsveranderingen	<i>SLC30A10</i> -gen (AR), serum mangaan, leverenzymen, polycythemie, hyperintensiteit van de basale ganglia, subthalamie en dentate kernen op T1-gewogen MRI
- Hypokinetisch-rigide syndroom met ataxie op de voorgrond		
Spinocerebellaire ataxie 2 (SCA2)	Ataxie, langzame saccadische oogbewegingen, maculopathie, hyporeflexie, hypotonie, tremor, parkinsonisme, met name bij Aziaten	<i>ATXN2</i> -gen (CAG repeat, AD)

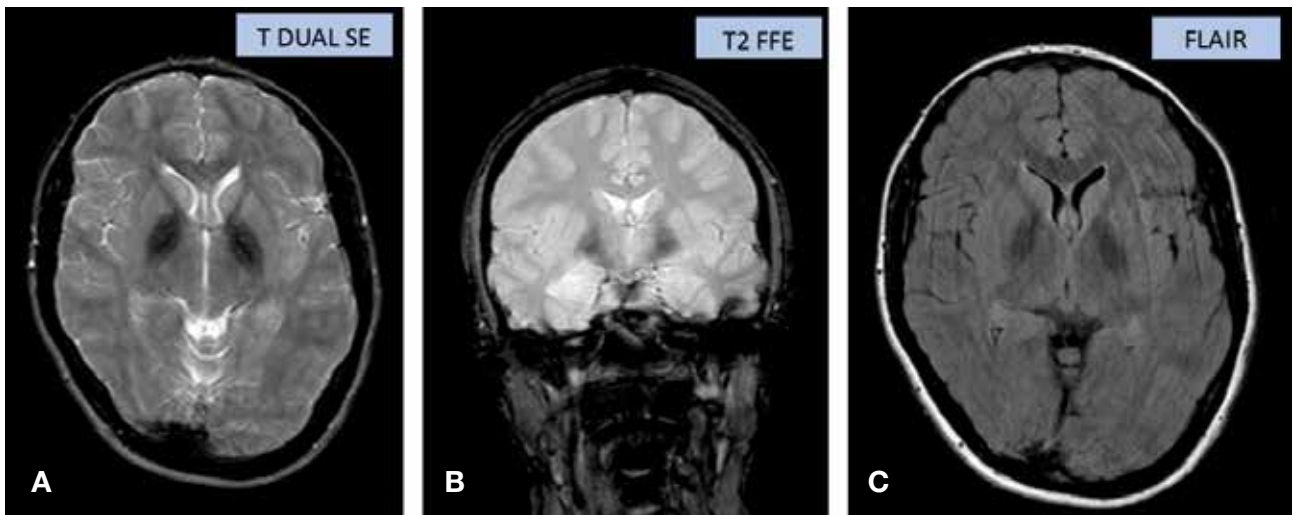
VERVOLG TABEL 1. Oorzaken van een juveniel hypokinetisch rigide syndroom (samengesteld aan de hand van artikelen van Schrag et al., Garcia et al., Klein et al., Paviour et al. en Bhidayasiri et al. en informatie vanuit www.omim.org).³⁻⁸

	Klinische aanwijzingen	Diagnostisch onderzoek
Spinocerebellaire ataxie 3 (SCA3)/ Machado-Joseph disease	Ataxie, hypometrische saccades, nystagmus, dysarthrie, perifere neuropathie, dystonie, cognitieve verslechtering, autonome disfunctie	<i>ATXN3</i> -gen (CAG repeat, AD) (<i>SCA3/MJD</i> -gen)
Dentatorubrale-pallidoluysische atrofie (DRPLA)	Ataxie, myoclonus, epilepsie, progressieve cognitieve achteruitgang	<i>ATN1</i> -gen (CAG repeat, AD)
- Hypokinetisch-rigide syndroom met piramidale verschijnselen op de voorgrond		
Erfelijke spastische paraplegie (HSP) met parkinsonisme	Spastische parese, cognitieve achteruitgang, dysarthrie, nystagmus, spierzwakte van armen, parkinsonisme	<i>SPG11</i> -gen (AR)
Kufor-Rabeksyndroom/PARK 9 (NBIA-syndroom) ¹⁰	Piramidale en extrapiramidale verschijnselen, supranucleaire blikparese, cognitieve achteruitgang, cerebellaire verschijnselen, dagfluctuaties	<i>ATP13A2</i> -gen (AR) MRI laat in sommige gevallen ijzerdepositie en atrofie van de nucleus caudatus zien
PARK15	Parkinsonisme met piramidale verschijnselen, zeer vroeg ziektebegin (vaak rond 1 ^e levensjaar)	<i>FBXO7</i> -gen (AR)
PARK19	Parkinsonisme met piramidale verschijnselen, mentale retardatie en insulten	<i>DNAJC6</i> -gen (AR)
- Hypokinetisch-rigide syndroom waarbij andere verschijnselen op de voorgrond staan		
Ziekte van Wilson	Hepatische, neurologische en psychiatrische symptomen met hypokinetisch-rigide syndroom, dysarthrie, ataxie, dystonie en tremor	Koper in serum, 24-uurs koperexcretie in urine, serum en urine ceruloplasmine, Kayser-Fleischerringen, leverbiopsie, bilaterale hyperintensiteit op T2-gewogen MRI van onder andere het putamen en de nucleus caudatus, <i>ATP7B</i> -gen (AR)
NBIA: PKAN, PLAN, MPAN, aceruloplasminemie, neuroferritinopathie	Tremor, chorea, ataxie, dystonie, rigiditeit, retinitis pigmentosa, cerebellaire en cerebrale atrofie, opticus atrofie, anemie, diabetes (aceruloplasminemie)	MRI (ijzerdepositie in globus pallidus en substantia nigra), ferritine, <i>PANK2</i> -gen (PKAN, AR), <i>PLA2G6</i> -gen (PLAN, AR), <i>C19orf12</i> -gen (MPAN, AD), <i>CP</i> -gen (aceruloplasminemie, AR), <i>FTL</i> -gen (neuroferritinopathie, AD)
Dopaminebiosynthese: TH-deficiëntie	Zie doparesponsieve dystonie, soms met encefalopathie	Neurotransmittermetabolieten, pterines (liquor) <i>TH</i> -gen (AR)
GTPCH-deficiëntie	Zie doparesponsieve dystonie	<i>GCH1</i> -gen (AD)
SR-deficiëntie	Dystonie, spasticiteit, tremor, ataxie, chorea, oculogyrische crisis	<i>SPR</i> -gen (AR)
AADC-deficiëntie	Ontwikkelingsachterstand, hypotonie, stijfheid, oculogyrische crisis, autonome stoornissen	<i>DDC</i> -gen (AR)

VERVOLG TABEL 1. Oorzaken van een juveniel hypokinetisch rigide syndroom (samengesteld aan de hand van artikelen van Schrag et al., Garcia et al., Klein et al., Paviour et al. en Bhidayasiri et al. en informatie vanuit www.omim.org).³⁻⁸

	Klinische aanwijzingen	Diagnostisch onderzoek
Lysosomale stoornissen:		
Niemann-Pick type C	Ontwikkelingsachterstand, supranucleaire blikparese, dystonie, chorea, parkinsonisme	<i>NPC1</i> -gen (AR), <i>NPC2</i> -gen (AR), filipintest
Gangliosidose I en II	Skeletdysplasie, gegeneraliseerde of focale dystonie, parkinsonisme, chorea, insulten	<i>GLB1</i> -gen (AR)
Ziekte van Gaucher	Splenomegalie, hepatomegalie, trombocytopenie, anemie, pathologische fracturen, groeivertraging	<i>GBA</i> -gen (AR), glucocerebrosidase-activiteit in fibroblasten
Neuronale ceroid lipofuscinosen	Cognitieve achteruitgang, myoclonus, ataxie, spasticiteit, visusverlies, insulten	<i>PPT1</i> -gen, MRI, EEG, huid- of weefselbiopt
Stoornissen in de energiehuishouding:		
POLG	Ataxie, neuropathie, myoclonus, oftalmoplegie	<i>POLG</i> -gen (AR)
Leber's erfelijke opticusatrofie	Visusverlies, bewegingsstoornissen, tremor	<i>MT-ND1</i> -, <i>MT-ND4</i> -, <i>MT-ND4L</i> - en <i>MT-ND6</i> -gen (mitochondrieel)
Ziekte van Leigh	Overgeven, diarree, psychomotorische achteruitgang, oftalmoplegie, hypotonie, dystonie, ataxie, neuropathie	<i>SURF1</i> -gen, <i>MT-ATP6</i> -gen (mitochondrieel)
Neuroacanthocytose	Parkinsonisme, chorea, orolinguale dystonie, tics, insulten, areflexie	Acanthocyten in bloedbeeld, <i>VPS13A</i> -gen (AR), CK, atrofie nucleus caudatus op MRI
Neuronale intranucleaire- inclusieziekte	Parkinsonisme, cerebellaire ataxia, chorea, dystonie, gaze-evoked horizontale nystagmus, pyramidale verschijnselen, insulten, mentale retardatie, dementie, autonome disfunctie, perifere neuropathie, oculogyrische crisis, vroege levodopa geïnduceerde dyskinesieën, gastro-intestinale disfunctie	Rectum- en/of huidbiopt: intranucleaire inclusies in autonome gangliacellen van de darm
PGK-deficiëntie	Progressieve spierzwakte en spierpijnen, hemolytische anemie	<i>PGK</i> -gen (X-gebonden recessief)
Mutaties in het fosfodiësterase 8B-gen	Langzaam progressieve dysarthrie, bradykinesie, rigiditeit	MRI (laesie putamen, nucleus caudatus en nucleus accumbens), <i>PDE8B</i> -gen
Rettsyndroom	Cognitieve beperking, stereotiepe bewegingen van handen, loopstoornis, groeiachterstand, insulten, autistische kenmerken, afwijkend ademhalingspatroon	<i>MECP2</i> -gen (X-gebonden dominant)

SLE = systemische lupus erythematoses; MDMA = methyleendioxyamfetamine; PTH = parathyroïd hormoon; AD = autosomaal dominant; AR = autosomaal recessief; DAT-SPECT = 'dopamine transporter imaging with single photon emission computed tomography'; PET = positronemissietomografie; NBIA = 'neurodegeneration with brain iron accumulation'; PKAN = pantothenaatkinase geassocieerde neurodegeneratie; PLAN = PLA2G6 geassocieerde neurodegeneratie; MPAN = 'mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration'; TH = tyrosinehydroxylase; GTPCH = guanidine-trifosfaat-cyclohydrolase; SR = sepiapterinreductase; AADC = amino acid decarboxylase deficiëntie; POLG = polymerase gamma; CK = creatinekinase; PGK = fosfoglyceraatkinase



FIGUUR 2. 19-jarige patiënte die op haar 11^e een hypokinetisch-rigide syndroom ontwikkelde met dystonie van de voeten, spasticiteit van de benen, symmetrisch levendige reflexen en een lichte pseudo-bulbaire dysartrie. MRI-opnames (A. T DUAL SPIN ECHO (SE), B. T2 FAST FIELD (FFE) en C. FLAIR) lieten een opvallend lage signaalintensiteit van de globus pallidus beiderzijds zien, suggestief voor neurodegeneratie met ijzerstapeling. De oogarts stelde een opticusatrofie vast. Uit DNA-diagnostiek bleek een homozygote deletie in het *c19orf12*-gen waarmee de diagnose MPAN ('mitochondrial-membrane protein-associated neurodegeneration') kon worden gesteld, een vorm van NBIA ('neurodegeneration with brain iron accumulation').

maar 3% is bij patiënten met een beginleeftijd tussen 31 en 45 jaar.² Andere mutaties zijn onder andere mutaties in *PINK1* (PARK6), *DJ-1* (PARK7), *ATP13A2* (PARK9) en *PLA2G6* (PARK14). Patiënten met *parkin*-mutaties kunnen zich presenteren met uitgesproken dystonie van met name de voet, waardoor er differentiaal-diagnostisch gedacht moet worden aan DRD. Er is een symmetrisch, zeer langzaam progressief ziektebeloop. Patiënten reageren vaak goed op levodopa, maar levodopa-geïnduceerde dyskinesieën treden vroeg in de ziekte op. Het fenotype geassocieerd met *PINK1*- en *DJ-1*-mutaties is minder goed onderzocht, maar is over het algemeen vergelijkbaar met het klinische beeld bij *parkin*-mutaties.²³

SPINOCEREBELLAIRE ATAXIE

Doordat het neurodegeneratieve proces van dominante spinocerebellaire ataxieën vaak niet beperkt is tot het cerebellum, maar zich kan uitbreiden naar onder andere de hersenstam, de basale ganglia en de cerebrale cortex, kan deze aandoening zich presenteren met extrapyramidale verschijnselen. Hoewel spinocerebellaire ataxie met name op de volwassen leeftijd voorkomt, zijn repeatexpansies in *SCA1*, *SCA2*, *SCA3*, *SCA6* en *SCA7* ook op jonge leeftijd beschreven.²⁴ Parkinsonisme wordt vooral gezien bij *SCA2* en *SCA3*.²⁵ Presentatie op de kinderleeftijd is echter uitermate zeldzaam en vaak is er een duidelijke familieanamnese.

OVERIGE AANGEBOREN METABOLE STOORNISSEN

De meest voorkomende metabole ziekten die een hypokinetisch-rigide syndroom kunnen veroorzaken zijn ijzerstapelingsziekten ('neurodegeneration with brain iron accumulation', NBIA), de ziekte van Wilson en lysosomale stapelingsziekten zoals Niemann-Pick type C en gangliosidosen, defecten van de dopaminebiosynthese en dopaminetransport, en stoornissen in de energiehuishouding (zie Tabel 1). *Figuur 2* laat een voorbeeld zien van een MRI-scan van een patiënt met NBIA.

DIAGNOSTISCHE AANPAK

Bij een patiënt met een hypokinetisch-rigide syndroom op jonge leeftijd (<21 jaar) is het van belang om te zoeken naar oorzaken die zijn verworven en/of secundair zijn aan exogene factoren. Hierbij moet er met name aandacht zijn voor neuroleptica- en anti-emeticagebruik, waarbij het bij jongere kinderen ook verstandig is om de medicatie van andere leden van hetzelfde huishouden te bekijken. *Tabel 2* geeft een overzicht van het mogelijke aanvullende onderzoek.

Het is belangrijk om goed behandelbare genetische aandoeningen zoals de ziekte van Wilson of DRD snel op te sporen. De ziekte van Huntington is dan wel geen primair behandelbare oorzaak, maar gezien de ernstige consequenties voor de familie is het van belang om ook deze in een vroege fase van de ziekte te diagnosticeren.

TABEL 2. Aanbevolen diagnostische onderzoeken bij patiënten met een juveniel hypokinetisch-rigide syndroom.

	Aanvullend onderzoek
1. Beeldvorming	MRI van de hersenen (eventueel aangevuld met DAT-SPECT)
2. Laboratoriumonderzoek - Basis - Metabole screening	Serum: creatinekinase, calcium, fosfaat, magnesium, albumine, parathyroïdhormoon, thyroïdstimulerend hormoon, ceruloplasmine, leverenzymen, ferritine, neuroacanthocyten ¹⁸ 24-uursurine: koperexcretie Overweeg liquoronderzoek: cellen, eiwit, glucose, lactaat, pyruvaat, neurotransmittermetabolieten, pterines ¹⁵ Metabole screening in bloed en urine, waaronder lysosomale enzymen
3. Oogarts	Opticusatrofie, Kayser-Fleischerringen, retinitis pigmentosa
4. Biopsie	Eventueel leverbiopt bij verdenking op de ziekte van Wilson
5. Genetica - Sporadische gevallen - Positieve familieanamnese	1. Beperkte panelanalyse naar mutaties in de <i>parkin</i> -, <i>DJ-1</i> - en <i>PINK</i> -genen 2. Diagnostische 'exome sequencing' met separate diagnostiek naar repeatexpansies in het <i>HTT</i> -gen 3. Eventueel diagnostiek naar repeatexpansies in <i>SCA2</i> en <i>SCA3</i> Meest voorkomende genen die betrokken zijn bij juveniel parkinsonisme: Autosomaal dominant: <i>GCH1</i> , <i>HTT</i> , <i>SCA2</i> , <i>SCA3</i> , <i>ATP1A3</i> , <i>C9ORF72</i> , <i>FTL</i> Autosomaal recessief: <i>Parkin</i> , <i>DJ-1</i> , <i>PINK</i> , <i>FBXO7</i> , <i>PRKRA</i> , <i>ATP13A2</i> , <i>DNAJC6</i> , <i>PLA2G6</i> , <i>PANK2</i> , <i>CP</i> , <i>SLC6A3</i> , <i>POLG</i>

Ook zijn er diverse mutaties in een aantal PARK-genen die bij een presentatie op deze leeftijd vaker voorkomen. Een hypokinetisch-rigide syndroom door aangeboren metabole stoornissen is zelden een geïsoleerd verschijnsel en is meestal een onderdeel van een uitgebreider klinisch beeld. De beginleeftijd en de aanwezigheid van specifieke klinische symptomen kunnen richtinggevend zijn in de diagnostiek (zie Tabel 1). In Figuur 3 op pagina 63 wordt een flowchart weergegeven die als diagnostisch algoritme kan worden gebruikt voor patiënten met juveniel parkinsonisme.

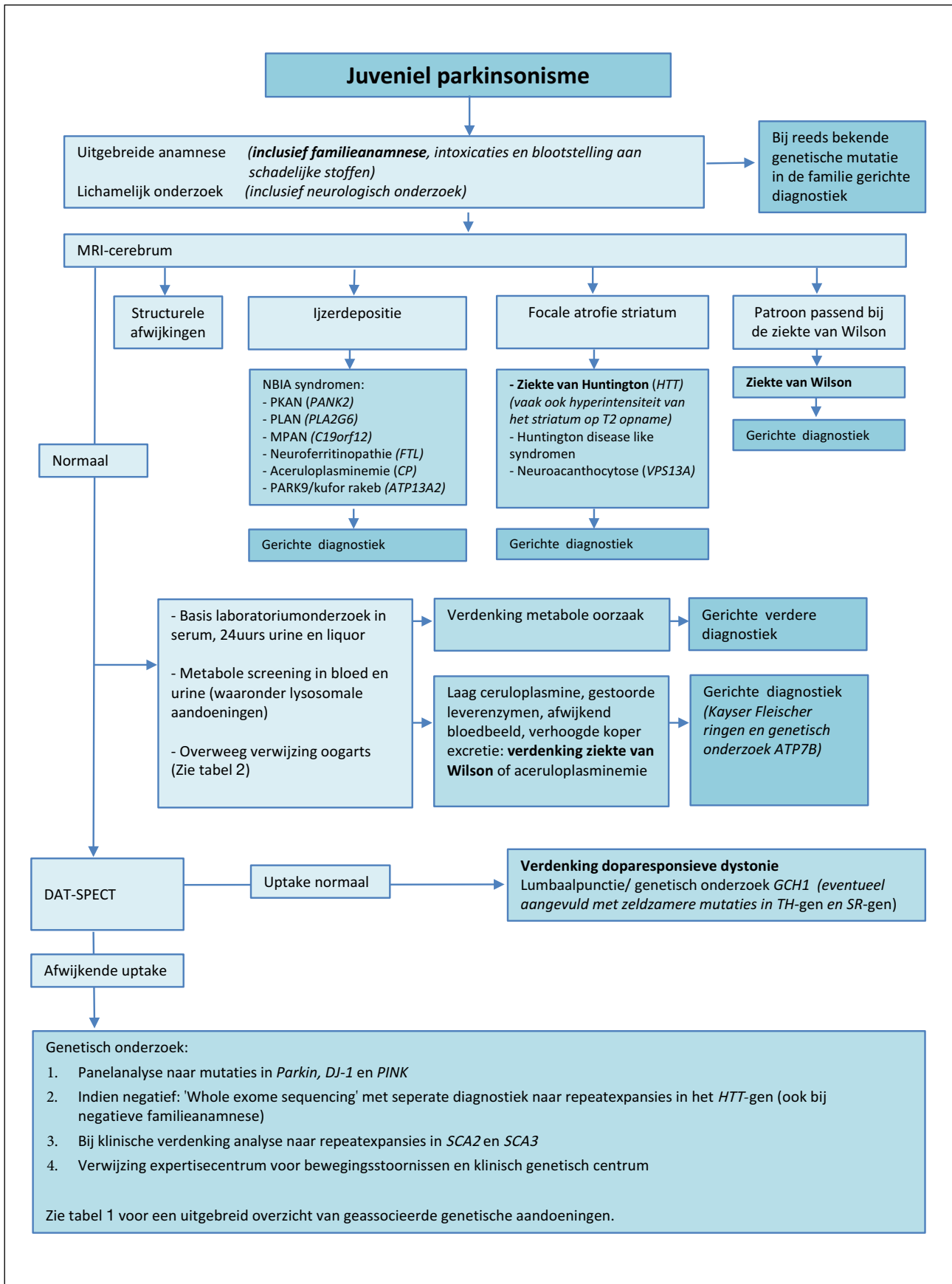
Gezien de relatief hoge kans op een genetische aandoening bij patiënten met juveniel parkinsonisme zal bijna altijd genetisch onderzoek plaatsvinden. De strategie hangt af van de exacte verdenkingen. Vanwege de hoge prevalentie van monogene ziekten kan het beste begonnen worden met een beperkte panelanalyse naar mutaties in *parkin*, *DJ-1* en *PINK* (omdat grote deleties en dupli/triplicaties die in deze genen kunnen optreden, kunnen worden gemist met 'exome sequencing'). Met diagnostische 'exome sequencing' kan met 1 test gekeken worden naar veel genetische mutaties die met bewegingsstoornissen (inclusief parkinsonisme) geassocieerd zijn. Wanneer er nog een brede differentiaaldiagnose is na de MRI-scan en het bloedonderzoek, is dit een

overweging. Men moet zich realiseren dat repeatexpansies niet worden gedetecteerd met 'exome sequencing', dus voor de ziekte van Huntington en enkele dominante spinocerebellaire ataxieën moet separaat DNA-diagnostiek worden ingezet.

Het advies is om patiënten met juveniel parkinsonisme laagdrempelig te verwijzen naar een expertisecentrum voor bewegingsstoornissen voor verdere diagnostiek en begeleiding. Een klinisch geneticus dient betrokken te worden voor de verdere genetische diagnostiek en eventuele counseling van de familie.

CONCLUSIE

Juveniel parkinsonisme heeft een uitgebreide differentiaaldiagnose met verschillende zeldzame ziektebeelden. De oorzaken van juveniel parkinsonisme kunnen worden onderverdeeld in 2 groepen: verworven of exogene oorzaken (die vaak relatief eenvoudig kunnen worden aangetoond of uitgesloten) en een steeds groter wordende groep genetische aandoeningen. Belangrijk is om ziekten met een behandelbare oorzaak, zoals DRD en de ziekte van Wilson, vroeg op te sporen. Sommige aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington, hebben ernstige consequenties voor de familie en mogen daarom evenmin gemist worden. Patiënten met juveniel parkinsonisme moeten laagdrempelig worden verwezen



FIGUUR 3. DIAGNOSTISCH ALGORITME - een voorstel voor stapsgewijze diagnostische 'work-up' voor een patiënt met juveniel parkinsonisme. Gebaseerd op het artikel van Klein et al.⁵

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1. Juveniel parkinsonisme (<21 jaar) is zeldzaam, maar heeft wel een eigen differentiaaldiagnose.**
- 2. Juveniel parkinsonisme kan een verworven of secundaire of een genetische oorzaak hebben.**
- 3. Overweeg altijd de juveniele ziekte van Huntington, de ziekte van Wilson en doparesponsieve dystonie.**
- 4. Laagdrempelige verwijzing naar een expertisecentrum voor bewegingsstoornissen voor verdere (genetische) diagnostiek en begeleiding is op zijn plaats.**

naar een expertisecentrum voor erfelijke bewegingsstoornissen.

REFERENTIES

1. Macedo MG, Verbaan D, Fang Y, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of Dutch patients with early onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:196-203.
2. Lucking C, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics study Group. *N Eng J Med* 2000;342:1560-7.
3. Schrag A, Schot J. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006;5:355-63.
4. Garcia-Cazorla A, Orteç C, Prezs-Duenas B, et al. Hypokinetic-rigid syndrome in children and inborn errors of metabolism. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:295-302.
5. Klein C, Schneider S, Lang A. Hereditary parkinsonism: Parkinson disease look-alikes, an algorithm for clinicians to 'PARK' genes and beyond. *Mov Disord* 2009;24:2042-58.
6. Paviour DC, Surtees RA, Lees AJ. Diagnostic considerations in juvenile parkinsonism. *Mov Disord* 2004;19:123-35.
7. Bhidayasiri R, Pulst SM. Juvenile parkinsonism. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:290-2.
8. www.omim.org
9. Quadri M, Federico A, Zhao T, et al. Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease. *Am J Hum Genet* 2012;90(3):467-77.
10. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord* 2005;20:1264-71.
11. Pearson DW, Durward WF, Fogelman I, et al. Pseudohypoparathyroidism presenting as severe Parkinsonism. *Postgrad Med J* 1981;57:445-7.
12. Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, et al. Gender-related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 1998;50:1015-20.
13. Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain* 2014;137:2480-92.
14. Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011;10:721-33.
15. Berger-Plantinga E, Tijssen M, Abeling N, et al. De klinische benadering van dopa-responsieve dystonie. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2008;109:148-54.
16. Van de Warrenburg BP. Dystonie: een praktisch overzicht. *Tijdschr Neurol Neurochir*. 2008;109:271-83.
17. van Vliet J, Verrips A, Kok KF, et al. Gegeneraliseerde dystonie en een hypokinetisch rigide syndroom: denk aan de ziekte van Wilson. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:37-42.
18. Bandmann O, Weiss K, Kaler S. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14:103-13.
19. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
20. Huang CC, Chu NS, Yen TC, et al. Dopamine transporter binding in Wilson's disease. *Can J Neurol Sci* 2003;30:163-7.
21. Gonzalez-Alegre P, Afifi A. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of literature. *J Child Neurol* 2006;21:223-9.
22. Trinh J, Farrer M, Ross OA, et al. LRRK2-Related Parkinson Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2016. Te raadplegen op: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1208/>
23. Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease - state of the art, 2013. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S23-8.
24. Van de Warrenburg BP, Hendriks H, Dürr A, et al. Age at onset variance analysis in spinocerebellar ataxias: a study in a Dutch-French cohort. *Ann Neurol* 2005;57:505-12.
25. Van Gaalen J, Giunti P, Van de Warrenburg BP. Movement disorders in spinocerebellar ataxias. *Mov Disord* 2011;26:792-800.