

Ziekte van Hartnup

Auteur:

J.A. (Jorien) Haverkamp, diëtist Amsterdam UMC

Met dank aan dr. M. (Mirjam) Langeveld, Amsterdam UMC en prof. dr. F.J.M. (François) Eyskens, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

Datum: januari 2023.

Disclaimer: de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden veelevoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

Ziekte van Hartnup

Samenvatting

Ziekte	Ziekte van Hartnup
Transporteiwit	B(0)AT1
Werking	Transport neutrale aminozuren, waaronder tryptofaan, over het celmembraan van de darmen en nieren
Incidentie	1 : 30.000 (Europa)
Neonatale screening	Nee
Kliniek	Meestal asymptomatisch Indien wel symptomen vaak intermitterend en reversibel: lichtgevoelige huiduitslag, cerebellaire ataxie, epilepsie, delier, angst en psychose met wanen en hallucinaties Zelden: milde tot matige cognitieve beperking Goede prognose, met normale levensverwachting en een lage morbiditeit
Dieet	Normale tot hoog-normale eiwitinname
Medicatie	Niacine (vitamine B3), bij voorkeur in de vorm van nicotinamide

Ziektebeeld

De ziekte van Hartnup is een zeldzame autosomaal recessieve overervende stofwisselingsziekte en is voor het eerst beschreven in 1956. De ziekte is vernoemd naar de eerste gepubliceerde casus over de Londense jongen Eddie Hartnup, die zich presenteerde met lichtgevoelige huiduitslag (fotosensitieve dermatitis), ataxie, tremoren in de handen en loopstoornissen (1).

Oorzaak van de ziekte zijn mutaties in het *SLC6A19*-gen dat codeert voor de natrium- en chlorideafhankelijke neutrale aminozuurtransporter B(0)AT1, die voornamelijk tot expressie komt in de proximale niertubuli en het proximale darmepitheel (2). Een verminderde werking van dit transporteiwit leidt tot fecale en renale verliezen van aminozuren.

De renale aminoacidurie (waarbij neutrale aminozuuruitscheiding in de urine 5 - 20 keer de normaalwaarde is (3), is een constante bevinding en het belangrijkste (biochemische) kenmerk van de ziekte. De verliezen beperken zich tot de neutrale aminozuren, al worden ook milde verhogingen van glutamaat in de urine met regelmaat gezien (4). Normale concentraties van proline en dibasische aminozuren (ornithine, histidine, lysine, arginine) in de urine maken differentiatie met andere aminoacidurieën mogelijk. Plasmaconcentraties van de neutrale aminozuren vallen

doorgaans binnen de normaal - lage waarde (3). Het verlies van aminozuren, in het bijzonder van tryptofaan, speelt een cruciale rol bij het ontstaan van symptomen. Daarnaast bestaat de hypothese dat toxische bacteriële afbraakproducten van tryptofaan in het colon, zoals indolen, ook een rol kunnen spelen, maar hierover is nog onvoldoende bekend.

De incidentie van de ziekte van Hartnup in Europa wordt geschat op 1 : 30.000 (4) en is hiermee de meest voorkomende erfelijke aminoacidurie (3). Veelal is het beloop asymptomatisch en zal de diagnose nooit gesteld worden. Uitkomsten van uitgebreide neonatale screeningsprogramma's (urine) in onder andere Australië laten zien dat slechts een zeer klein gedeelte van de aangedane individuen klachten ontwikkelt (5). Desondanks kan de ziekte zich manifesteren met klachten die veel vergelijking vertonen met Pellagra (als gevolg van een niacinedeficiëntie) waaronder lichtgevoelige huiduitslag en een scala aan neurologische en psychiatrische symptomen. Aangenomen wordt dat externe factoren, zoals blootstelling aan zonlicht, warm weer (seizoen/geografisch) en stress, de ernst en het beloop van de ziekte kunnen beïnvloeden. Ook voeding speelt een grote rol. In westerse landen, met een eiwitrijk voedingspatroon, komen aanzienlijk minder klachten voor. Bij voldoende aanbod van eiwit kan de opname in de darm gecompenseerd worden door de alternatieve eiwittransporter PepT1 en kan de aminozuuropname vrijwel normaal zijn. Wanneer er enkel voeding met weinig of kwalitatief slecht eiwit beschikbaar is, kunnen alle bij dit ziektebeeld bekende symptomen ontstaan. Dit is bijvoorbeeld het geval in gebieden waar (tryptofaanarm) maïs het hoofdbestanddeel van het dieet vormt. Hierbij bestaat een relatie tussen het ontstaan van klachten en de aanwezigheid van lage concentraties aminozuren in bloedplasma (6).

Complicaties

De ziekte van Hartnup kenmerkt zich door een opvallende fenotypische heterogeniteit, maar in de meeste gevallen is het verloop asymptomatisch, ook zonder behandeling. Symptomatische individuen presenteren zich veelal op kinderleeftijd (3-9 jaar), wanneer groei zorgt voor een verhoogde eiwitbehoefte, maar de ziekte kan zich op elke leeftijd manifesteren. De ernst van de symptomen neemt af met de leeftijd, wanneer de eiwitbehoefte daalt.

Het klinische verloop is intermitterend en de symptomen zijn in de meeste gevallen reversibel. Op de voorgrond staan episodes met lichtgevoelige dermatitis en cerebellaire ataxie. De biochemie hierachter is slecht begrepen, maar gezien het goede effect van niacinesuppletie lijkt een verminderde beschikbaarheid van tryptofaan (precursor van niacine) de meest waarschijnlijke oorzaak. Daarnaast kan bij mensen tryptofaan, naast tyrosine, in de huid omgezet worden in melatonine, een belangrijke regulator van de huidfunctie en -structuur. Ook is tryptofaan de

voorloper van de neurotransmitter serotonine. Mogelijk dragen verstoringen in het neurotransmittermetabolisme bij aan de neurologische en psychiatrische klachten, maar er is onvoldoende kennis om dit met zekerheid te kunnen zeggen. Een milde ontwikkelingsachterstand en ondergemiddelde schoolprestaties worden ook als mogelijke complicatie beschreven (7). En in een recente publicatie is bij 2 patiënten voor het eerst uitgebreide en blijvende schade vastgesteld aan zowel het centrale als perifere zenuwstelsel als gevolg van de ziekte (8).

Bij adequate behandeling komt het zelden voor dat klachten terugkeren. De prognose is goed, met een normale levensverwachting en een lage morbiditeit (3, 9).

Behandeling

Farmacotherapie

Orale suppletie met 50 – 300 mg niacine per dag, bij voorkeur nicotinamide, is de aangewezen therapie bij symptomatische individuen. Het kan de huidproblemen doen verdwijnen en verbetering geven van neurologische en psychiatrische klachten (10). Ten tijde van een (ernstige) exacerbatie kan de dosering worden opgehoogd naar inzicht van de behandelaren, waarbij voor nicotinamide een aanvaardbare bovengrens van 900 mg/dag is vastgesteld (EFSA). Suppletie heeft geen effect op (de mate van) hyperaminoacidurie/intestinale verliezen van aminozuren (3).

Dieet

Naast suppletie van nicotinamide is de ziekte van Hartnup te behandelen met een verhoogde (of op zijn minst normale) eiwitinname. In het bijzonder bij verlaagde aminozuurconcentraties in plasma dient de eiwitinname te worden verhoogd (6). Daarnaast dient aandacht besteed te worden aan de volwaardigheid van het dieet en de kwaliteit van het eiwit, waarbij algemene richtlijnen als uitgangspunt kunnen worden gebruikt.

Behandeldoelen

- Voorkomen van klinische episodes met huidproblematiek, neurologische en psychiatrische klachten.

Algemene dieetkenmerken

Eiwit

De literatuur geeft geen concrete aanbevelingen over de hoogte van de eiwitinname, maar omschrijft het advies als een normale tot verhoogde eiwitinname (6). Als ondergrens zouden hiervoor de voor de algemene bevolking geldende aanbevolen dagelijkse hoeveelheden kunnen worden aangehouden, conform het rapport voedingsnormen voor eiwit van de Gezondheidsraad. Empirisch kan, indien gewenst stapsgewijs, de hoeveelheid worden opgehoogd op geleide van biochemie (aminozuurprofiel in plasma) en klinisch beeld. Aandacht voor de eiwitkwaliteit en aanwezigheid van voldoende (essentiële) aminozuren in het dieet zijn hierbij van belang.

Energie

De energiebehoefte bij dit ziektebeeld is niet afwijkend. Een inschatting kan verkregen worden door een berekening te maken met behulp van een passende, wetenschappelijk onderbouwde, formule.

Vet, koolhydraten, vocht

Het advies voor de inname van vet, koolhydraten en vocht is conform de algemeen geldende aanbevelingen.

Vitamines, mineralen en spoorelementen

Aanbeveling voor vitamines, mineralen en spoorelementen gelden, met uitzondering van de therapeutische dosering niacine, zoals opgesteld in de algemene richtlijnen.

Specifieke dieetpreparaten

Voor de behandeling van de Ziekte van Hartnup bestaan geen specifieke dieetpreparaten.

Praktische uitwerking dieet

Als uitgangspunt van het dieet kunnen de aanbevelingen van de Gezondheidsraad worden aangehouden, met extra aandacht voor (ruim) voldoende eiwit van goede (hoge) kwaliteit.

Specifieke aandachtspunten

Ziekte

Waarborg voldoende eiwitname bij (langdurige) ziekte. Het risico op acute, levensbedreigende situaties is laag, maar voorkomen van (eiwit)ondervoeding is belangrijk om (nieuwe) episodes van klachten te voorkomen.

Sport

Houd rekening met een mogelijk verhoogde eiwitbehoefte bij (intensief) sporten. Er gelden geen andere adviezen dan bij gezonde leeftijdsgenoten.

Eerste levensjaar

De meeste individuen die voldoen aan de biochemische diagnostische criteria (meestal ontdekt door screeningsprogramma's voor pasgeborenen) blijven asymptomatisch. Bij de weinige symptomatische individuen verschijnen de klinische symptomen meestal in de kindertijd (leeftijd van 3-9 jaar), maar soms manifesteren ze zich al 10 dagen na de geboorte (2). In het geval van een diagnose en symptomen in het zeer vroege leven geldt eenzelfde behandeling met niacine in combinatie met een normaal tot hoog-normale eiwitname ten opzichte van de algemeen geldende richtlijnen voor de referentiegroep (leeftijd).

Ontlasting

Tryptofaan kan door darmbacteriën in het colon worden afgebroken, waarbij zogenaamde indolen worden gevormd (4). Deze chemische, aromatische verbindingen zorgen voor een zeer onaangename en sterke ontlastingsgeur. Adequate (dieet)behandeling geeft geen verbetering; de hoeveelheid geabsorbeerd tryptofaan in de darm zal namelijk onveranderd blijven.

Zwangerschap

De ziekte van Hartnup lijkt geen negatief effect te hebben op de zwangerschap en de foetus (11, 12). Bij één casus is tijdens de zwangerschap de ratio van de aminozuurconcentraties bepaald tussen de aan- en afvoerende vaten naar de foetus. Deze was normaal, wat suggereert dat het transportsysteem van neutrale aminozuren in de placenta niet is aangedaan (11). Wel is, met een toenemende behoefte gedurende de zwangerschap, extra aandacht nodig voor voldoende eiwitname. Houd als uitgangspunt de voedingsnormen voor eiwitten van de Gezondheidsraad aan en stel deze zo nodig bij op geleide van het aminozuurprofiel.

Lactatie

Tijdens de borstvoedingsperiode moet ook rekening gehouden worden met de verhoogde eiwitbehoefte om tekorten te voorkomen.

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- OMIM: [234500](#)

Referenties

1. Baron DN, Dent CE, Harris H, Hart EW, Jepson JB. Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features. *Lancet*. 1956;271(6940):421-8.
2. Wendel U. Orphanet - Ziekte van Hartnup 2019 [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2116&lng=NL].
3. Sebastio G, Schiff M, Ogier de Baulny H. Lysinuric Protein Intolerance and Hartnup Disease. In: Hollak CEM, Lachmann RH, editors. *Inherited Metabolic Disease in Adults: A Clinical Guide*: Oxford University Press; 2016.
4. Broer S. The role of the neutral amino acid transporter BOAT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition. *IUBMB Life*. 2009;61(6):591-9.
5. Wilcken B, Yu JS, Brown DA. Natural history of Hartnup disease. *Arch Dis Child*. 1977;52(1):38-40.
6. Scriver CR, Mahon B, Levy HL, Clow CL, Reade TM, Kronick J, et al. The Hartnup phenotype: Mendelian transport disorder, multifactorial disease. *Am J Hum Genet*. 1987;40(5):401-12.
7. Hashmi MS, Gupta V. Hartnup Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
8. Wang XL, Li XY, Piao YS, Yuan GB, Lin YC, Chen H, et al. Hartnup disease presenting as hereditary spastic paraplegia and severe peripheral neuropathy. *Am J Med Genet A*. 2022;188(1):237-42.
9. Milne MD. The prognosis and management of renal tubular disorders. *Proc R Soc Med*. 1967;60(11 Part 1):1149-52.
10. Levy LL. Hartnup disorder. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 3: McGraw-Hill, New York; 2001.
11. Mahon BE, Levy HL. Maternal Hartnup disorder. *Am J Med Genet*. 1986;24(3):513-8.
12. Pomeroy J, Efron ML, Dayman J, Hoefnagel D. Hartnup disorder in a New England family. *N Engl J Med*. 1968;278(22):1214-6.