

A tetrahydrobiopterin (BH₄)-deficiencia diagnosztikája és kezelése

Bókay János dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Azt követően, hogy Fölling felfedezte, hogy az alacsony fenilalanin-tartalmú diétával a phenylketonuria súlyos idegrendszeri tünetei megelőzhetők, hamarosan kiderült, hogy a fenilalanin-hidroxiláz enzim működési zavarán kívül kofaktorának, a tetrahydrobiopterinnek a hiánya, illetve működési zavara is okozhat fenilalanin-anyagcsere-zavart és társuló súlyos neurológiai tüneteket. A tetrahydrobiopterin a fenilalanin-anyagcserében játszott szerepén kívül egyidejűleg különböző neurotranszmitterek, catecholaminok és a szerotonin szintéziséhez szükséges enzimeknek, a tirozin-hidroxiláznak és a triptofán-hidroxiláznak is kofaktora. Így a tetrahydrobiopterin-defektusban szenvedő betegek esetében a hyperphenylalaninaemián kívül a dopamin- és szerotoninhiány következtében számos egyéb idegrendszeri tünet is megfigyelhető. Az érintett betegek megfelelő kezelés nélkül többnyire mentális retardációval társuló súlyos neurológiai tüneteket mutatnak, az enyhe klinikai lefolyás viszonylag ritka. A korán felállított kórisme és az adekvát kezelés mielőbbi megkezdése minimalizálhatja a tüneteket és javítja a kórlefutást, valamint a prognózist. *Orv Hetil.* 2017; 158(48): 1897–1902.

Kulcsszavak: phenylketonuria, tetrahydrobiopterin-deficiencia

Tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency – diagnosis and treatment

Since the initial breaking discovery of Fölling that the severe neurological consequences of phenylketonuria could be prevented by use of low phenylalanine (Phe) diet, it has been shortly recognised that defective phenylalanine metabolism may also arise from the deficiency of tetrahydrobiopterin (BH₄) cofactor, required for phenylalanine-hydroxylase activity. Furthermore, as BH₄ is in Phe metabolism, it is also a cofactor for the activities of tyrosine hydroxylase and tryptophane hydroxylase, enzymes required for the synthesis of catecholamines and serotonin neurotransmitters. Besides hyperphenylalaninemia in patients with tetrahydrobiopterin deficiencies, dopamine and serotonin deficiencies, with different disorders of the central nervous system also develop. Mild form of tetrahydrobiopterin deficiency is rare, most of the patients have severe neurological abnormalities including progressive mental retardation if not treated properly. Early diagnosis and treatment are essential and can improve the clinical course and prognosis.

Keywords: phenylketonuria, BH₄ deficiency

Bókay J. [Tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency – diagnosis and treatment]. *Orv Hetil.* 2017; 158(48): 1897–1902.

(Beérkezett: 2017. augusztus 14.; elfogadva: 2017. szeptember 21.)

Rövidítések

5-HT = (5-hydroxytryptamine) 5-hidroxi-triptamin – szerotonin; 5-OHT = (5-hydroxytryptophan) 5-hidroxi-triptofán; adGTPCH = autoszomális domináns guanozintrifoszfát-ciklohidroláz; arGTPCH = autoszomális recesszív guanozintrifoszfát-ciklohidroláz; BH₄ = (tetrahydrobiopterin) tetrahydrobiopterin; COMT = (catechol-O-methyltransferase) catechol-O-metil-transzferáz; DBS = (dried blood sample)

szűrőpapíros beszárított vérminta; DHPR = (dihydropteridine reductase) dihydropteridin-reduktáz; DOPA = 3,4-dihidroxi-fenilalanin; DRD = (DOPA responsive dystonia) DOPA-reszponzív dystonia; GFRP = (GTP-cyclohydrolase feedback regulatory protein) GTP-ciklohidroláz feedback regulálófehérje; GTP = (guanosine triphosphate) guanozin-trifoszfát; GTPCH = (GTP cyclohydrolase I) guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz I; MAO = (monoamine oxidase) monoamin-oxidáz; NO = nitro-

gén-oxid; NOS = (nitrogen oxid synthase) nitrogén-oxid-szintáz; NT = neurotranszmitter; PAH = (phenylalanine hydroxylase) fenilalanin-hidroxiláz; PCD = (pterin-4 α -carbinolamine dehydratase) pterin-4- α -karbinolamin-dehidratáz; Phe = (phenylalanine) fenilalanin; PKU = phenylketonuria; PTPS = 6-piruvoil-tetrahydropterin-szintáz; SR = sepiapterin-reduktáz

A fenil-alanin (Phe) egy esszenciális, aromás aminosav, amely többnyire a májban metabolizálódik, ott bomlik le tirozinná. Az átalakulásért felelős *fenilalanin-hidroxiláz* (PAH) enzim működési zavarát, amely a súlyos mentális elmaradással, idegrendszeri zavarokkal, valamint hyperphenylalaninaemiával járó „klasszikus” phenylketonuriát, a PKU-t okozza, 1934-ben írta le *Asbjørn Fölling* [1].

A kezdeti lelkesedés után, hogy a fehérjeszegény, pontosabban alacsony fenilalanintartalmú diétával a súlyos idegrendszeri károsodások megelőzhetőek [2], hamarosan kiderült, hogy vannak olyan hyperphenylalaninaemiás betegek, akiknél a megfelelő anyagcserekontroll ellenére progresszív neurológiai tünetek észlelhetők.

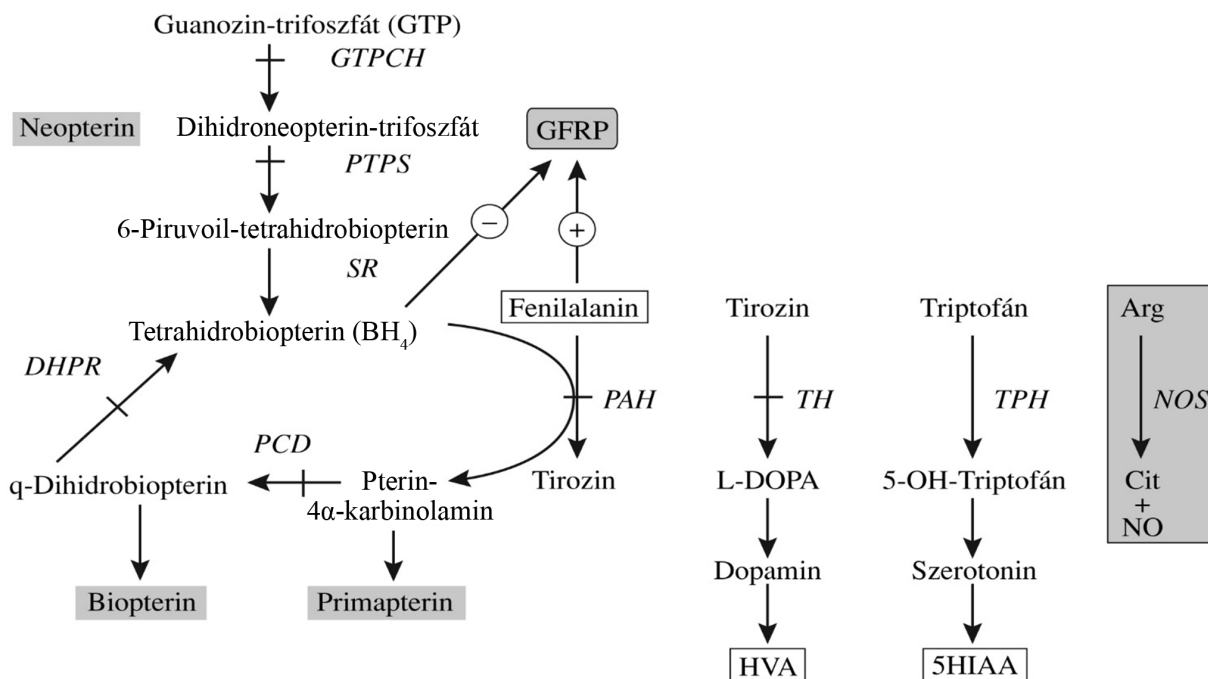
Ennek a kezdetben „malignus hyperphenylalaninaemiának” vagy „atípusos PKU-nak” nevezett kórképnek a hátterében egy kofaktor, a *tetrahydrobiopterin* (BH₄) működési zavara áll, amely a fenilalanin-tirozin átalakulásért felelős PAH enzimen kívül esszenciális kofaktora másik két aromás aminosav, a triptofán és a tirozin lebontásában szerepet játszó hidroxiláz enzimeknek, valamint a nitrogén-oxid-szintáznak (NOS) is [3]. Ezzel

magyarázható, hogy az érintett betegeknél a magasabb fenil-alanin-szinten kívül súlyos zavarok keletkeznek a neurotranszmitter-metabolizmusban is. Az alacsony katecholamin- (dopamin-, adrenalin-, noradrenalin-) és szerotonin (5-HT)-szintek együttesen vezetnek a progresszív idegrendszeri és fizikai tünetekhez, a centrális izom-hypotoniával társuló perifériás spasticitashoz, görcsökhöz és mentális retardációhoz. A betegekben nagy valószínűséggel az agyi nitrogén-oxid (NO)-szintézis érintett (vascularis endotheldiszfunkció) [4, 5].

Patomechanizmus

A tetrahydrobiopterin a guanozin-trifoszfátból (GTP), egy három enzim által katalizált, többlépcsős folyamatban szintetizálódik (*1. ábra*). Az első lépéshez szükséges *guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz* (GTPCH) enzimet egy regulálófehérje, a GTP cyclohydrolase feedback regulatory protein (GFRP) visszacsatolással szabályozza az aktuális fenilalanin-, illetve BH₄-szinttől függően [6]. Az ábrán feltüntetett lépések közül a harmadik nem egyformán zajlik az agyban, illetve a májban, így fordulhat elő, hogy *sepiapterin-reduktáz* (SR)-deficienciánál az agyban elégtelen a szintetizálódott BH₄ mennyisége, míg a májban ugyanez megfelelő lehet. Ez a magyarázata annak, hogy az SR-deficiencia nem jár hyperphenylalaninaemiával.

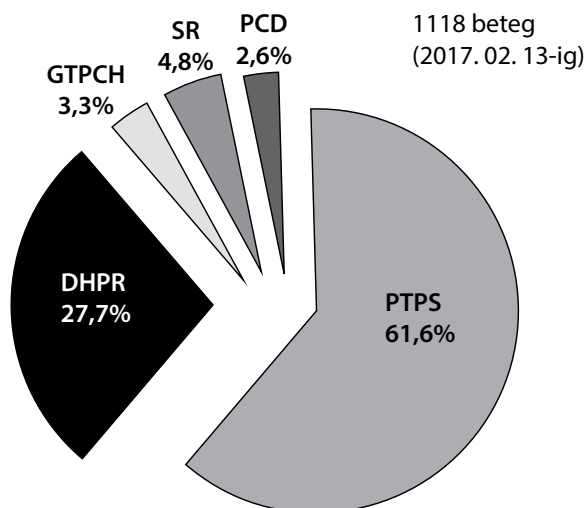
Maga a BH₄ hidroxilálódik és oxidálódik, mialatt a Phe tirozinná alakul, és az így keletkezett tetrahydropterin-



1. ábra

A tetrahydrobiopterin (BH₄) bioszintézise

5HIAA = 5-hidroxi-indolecetsav; DHPR = dihidropteridin-reduktáz; GFRP = GTPCH feedback regulátorfehérje; GTP = guanozin-trifoszfát; GTPCH = guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz; HVA = homovanilinsav; NOS = nitrogén-oxid-szintáz; PAH = fenil-alanin-hidroxiláz; PCD = pterin-4 α -karbinolamin-dehidratáz; PTPS = 6-piruvoil-tetrahydropterin-szintáz; SR = sepiapterin-reduktáz; TH = tirozin-hidroxiláz; TPH = triptofán-hidroxiláz



2. ábra

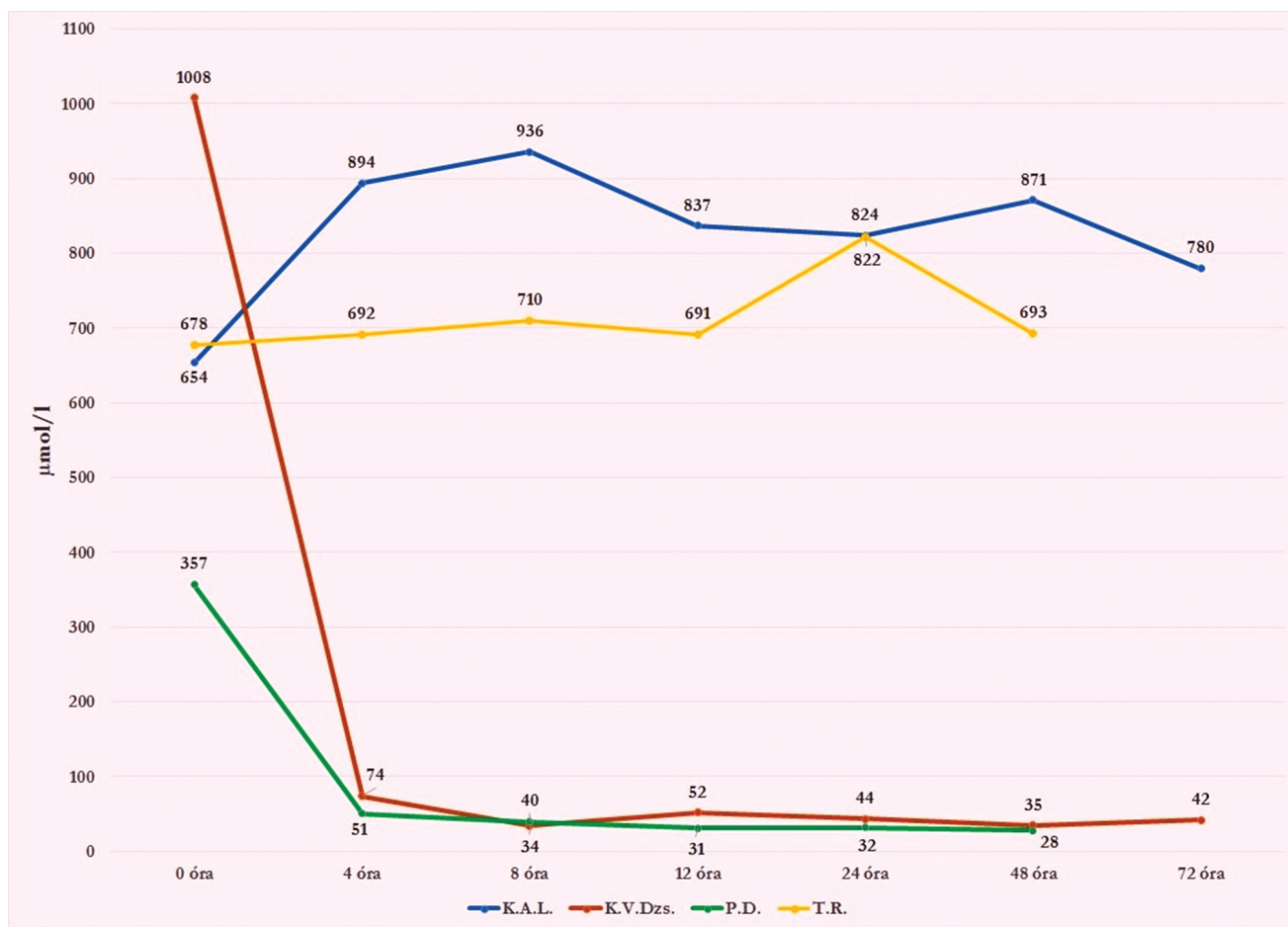
A BH₄ bioszintézisében részt vevő egyes enzimek defektusának megoszlási gyakorisága (www.biopku.org/biodef/)

BH₄ = tetrahydrobiopterin; GTPCH = guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz; PCD = pterin-4 α -karbinolamin-dehidratáz; SR = sepiapterin-reduktáz

4 α -karbinolaminból azután, további két lépésben, a pterin-4 α -karbinolamin-dehidratáz (PCD) és a dihidropteridin-reduktáz (DHPR) enzimek segítségével redukálódik, és visszaalakul tetrahydrobiopterinné. A tirozin és a triptofán a hidroxiláció után tovább metabolizálódik, és végül stabil neurotranszmitter-metabolitokká, dopaminná, noradrenalinná, valamint 5-hidroxi-triptaminná, szerotoninná alakul, amely a liquorban mennyiségileg is meghatározható [7, 8].

Genetika

Közel 200 mutáns allélt vagy molekuláris laesiót azonosítottak, amelyek a fenti patomechanizmusban részt vevő öt enzim hibás működéséért tehető felelőssé [9]. A BH₄-deficienciák esetén, akár a szintézist, akár a regenerációt érintő mutációk autoszomális recesszív módon öröklődnek, kivéve az egyetlen autoszomális domináns módon öröklődő GTPCH-defektust, amely a DOPA-reszponzív dystonia (DRD – Segawa-betegség) kórképert felelős. A legtöbb mutációt a GTPCH (51%), illetve



3. ábra

A BH₄-terhelés görbéje, két „klasszikus” PKU-s (K. A. L., T. R.) és két BH₄-deficiens (K. V. Dzs., P. D.) betegünkénél. Függőleges tengely: vér-Phe (µmol/l) szint, vízszintes tengely: idő (óra)

Phe = fenilalanin; PKU = phenylketonuria; R \ddot{o} BH₄ = tetrahydrobiopterin

1. táblázat | A BH₄ bioszintézisben részt vevő egyes enzimek defektusainak elkülönítő laboratóriumi diagnosztikája

	PHE vér	Neopterin vizelet	Biopterin vizelet	Primapterin vizelet	DHPR vér	HVA liquor	5-HIAA liquor
arGTPCH	↑	↓	↓	N	N	↓	↓
adGTPCH	N	N	N	N	N	↓	↓-N
PTPS	↑	↑	↓	N	N	↓	↓
PCD	↑	↑	↓-N	↑	N	N	N
DHPR	↑	N	↑	N	↓	↓	↓
SR	N	N	N	N	N	↓	↓

adGTPCH = autoszomális domináns guanozintrifoszfát-ciklohidroláz; arGTPCH = autoszomális recesszív guanozintrifoszfát-ciklohidroláz; DHPR = dihidropteridin-reduktáz; HIAA = hidroxindolecetsav; HVA = homovanilinsav; N = normális; PCD = pterin-4 α -karbinolamin-dehidratáz; PHE = fenilalanin; PTPS = 6-piruvóil-tetrahidropterin-szintáz; SR = sepiapterin-reduktáz

6-piruvóil-tetrahidropterin-szintáz (PTPS) (24%) kódoló géneken azonosították. Egyes mutációk esetén az enzimaktivitás csökkenése csak részben, mások esetén teljes egészében érintett.

Hazánkban a „klasszikus” phenylketonuria előfordulási gyakorisága 1:8–9000, míg a BH₄-deficienciát a fejlett országokéhoz hasonlóan 1:500 000–1:1 000 000-ra becsülik, ez tehát az összes PKU-s eset 1–3%-a [7]. Más, főleg fejlődő országokban az előfordulási arány ennél sokkal magasabb, ami leginkább a rokonházasságokkal magyarázható.

A 2. ábra BH₄-deficienciában szenvedő betegek adatait feldolgozó nemzetközi regiszter alapján mutatja az egyes defektusok megoszlási gyakoriságát [10]. Ugyanakkor az összes, neurotransmitter-hiányban szenvedő beteget véve alapul, a PTPS-deficienciában szenvedők 23%-ban, az autoszomális domináns GTPCH-deficienciában szenvedők 13%-ban, míg a DHPR-deficienciák 11%-ban fordulnak elő [11].

Diagnózis

Tekintettel arra, hogy a fent említett enzimzavarok két igen ritka kivétellel (SR- és adGTPCH-defektus) magasabb szérumszinttel járnak, a diagnózis felállításának alapja Magyarországon is miniszteri rendelet által szabályozott, kötelező újszülöttkori anyagcserevizsgálat [Eü. Min. 44/2007. (IX. 29.)]. Ez beszárított szűrőpapíros vérmintából (DBS) 2007. október 1-jétől klinikánkon is tandem tömegspektrográfias módszerrel történik. Ha az első pozitív minta után a második megerősítő minta is a szűrési határértéknél (Phe > 80 μ mol/l) magasabb eredményt ad, az újszülöttet berendeljük vizsgálatra, és BH₄-terhelést végzünk, két, egymást követő napon *per os* adagolt 20–20 mg/ttkg *sapropterin-hidrokloriddal*, amely a BH₄ aktív metabolitja. Amennyiben a kezdeti Phe-szint a BH₄ beadása utáni nyolc órában szignifikáns csökkenést mutat, az BH₄-elégtelenségre utal, míg a „klasszikus” PKU esetén a magas szérumszint a terhelés folyamán gyakorlatilag változatlan marad (3. ábra).

Ezután a pterinek (neopterin, biopterin, primapterin) terhelés előtti, illetve az azt követő vizeletmintákból történő meghatározásával a diagnózis tovább finomítható, meghatározható, hogy mely enzim működése zavart. DHPR-deficienciára utaló eredmény esetén az enzimaktivitás DBS-mintából határozható meg.

Amennyiben a gyermek fizikális vizsgálatánál bármely neurotransmitter-hiányra utaló, szembevetendő idegrendszeri eltérés (axiális hypotonia, tremor, szopási nehezítettség, normálistól eltérő sírás stb.) észlelhető, lumbálpunkciót végzünk, és a liquorból homovanilinsav (HVA-) és 5-HIAA-meghatározást végzünk, függetlenül attól, hogy a neonatalis szűrés során a Phe-szint normális vagy magasabb volt. Alacsony liquor-HVA-, -5-HIAA-szintek a betegség súlyosabb formáira utalnak. A normális Phe-szinttel járó esetekben 100 mg/kg fenilalanin adását követően vizsgálva a pterineket az adGTPCH-defektus (más néven DRD-DOPA rezponzív dystonia vagy Segawa-betegség), illetve az SR-deficiencia is elkülöníthető (1. táblázat) [12]. Az így felállított diagnózis genetikai vizsgálattal, mutációanalízissel megerősíthető.

Klinikai tünetek

A BH₄-defektusokban észlelt tünetek egyrészt a hepaticus PAH-enzim-zavarral, másrészt pedig a neurotranszmitterek bioszintézisének zavarával, a szerotonin-

2. táblázat | Az egyes neurotransmitter- és catecholaminhiányok esetén észlelhető gyakoribb tünetek

Dopamin	Szerotonin	Noradrenalin
Bradykinesia	Depresszió	Axiális izom-hypotonia
Parkinsonizmus	Hőszabályozási zavar	Cerebellaris tünetek
Izomtónuszavarok, görcs	Alvászavar, álmatlanság	Ptozis
Fokozott nyálzás		
Nyelési zavar		
Alternáló strabismus		

3. táblázat | Az I. Gyermekklinikán gondozott BH₄-deficiens betegek főbb adatai

	Defektus	Dg. kor	Nem	Életkor	Izomtónus-zavar	Parkinsonizmus	Neurológiai deficit	Mentális retardáció
SZ. B.	PTPS	4 hét	F	1,5 év	+/-	+/-	+/-	-
F. L.	PTPS	6 hét	L	3 év	+	-	+	+/-
K. V. Dzs.	PTPS	5 hét	F	4 év	-	-	-	-
M. K. L.	PTPS	6 hét	L	5 év	+	+	+	+
P. D.	GTPCH	15 hó	L	5 év	+	+/-	+	+
K. B.	DHPR	4 hét	F	6 év	+/-	-	+/-	-
M. R.*	PTPS	13 nap	F	20 év	-	-	-	-
Z.*	PTPS	6 év	F	26 év	-	+/-	+	+
T. M.*	PTPS	2 hét	F	27 év	+	+/-	+	+
L. A.*	PTPS	5 hó	F	27 év	+	+	+	+
G. T.*	PTPS	5 év	F	27 év	-	-	-	-
P. Á*	PTPS	6 hó	F	34 év	++	++	++	++
T. I.*	PTPS	6 év	F	32 év	-	-	-	-
T. A.*	PTPS	12 év	L	38 év	-	-	-	-

*2017. 01. 01-től a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján áll gondozás alatt.

Dg. kor = életkor a diagnóziskor; DHPR = dihidropteridin-reduktáz; F = fiú; GTPCH = guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz; N = lány; PTPS = 6-piruvoil-tetrahidrop-terin-szintáz

4. táblázat | Kezelés a BH₄-defektusok egyes formáiban

	arGTPCH	PTPS	PCD	DHPR	SR	adGTPCH (DRD)
Neurotranszmitterek L-DOPA/carbidopa + 5-HTP	Igen	Igen (csak a súlyos formában)	Nem	Igen	Igen	Igen
BH₄	Igen	Igen	Igen (csak 1 éves korig)	Nem	Nem	Nem
Phe-szegény diéta	Nem	Nem	Nem	Igen	Nem	Nem
Folinsav	Nem	Nem	Nem	Igen	Nem	Nem

adGTPCH = autoszomális domináns guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz; arGTPCH = autoszomális recesszív guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz; DHPR = dihidropteridin-reduktáz; DRD = DOPA-reszponzív dystonia; GTP = guanozin-trifoszfát; GTPCH = guanozin-trifoszfát-ciklohidroláz; 5-HTP = 5-hidroxi-triptofán; PCD = pterin-4 α -karbinolamin-dehidratáz; PTPS = 6-piruvoil-tetrahidropterin-szintáz

és catecholamin-deficienciával hozhatók összefüggésbe (2. táblázat). Az egyes enzimzavarok enyhe klinikai megjelenési formái ritkák, ezek jobbára csak BH₄-pótlást igényelnek, és a mérsékelt hyperphenylalaninaemia nem teszi szükségessé a diéta bevezetését. A gyakoribb, súlyosabb klinikai képpel járó esetekben a tünetek sokszor már az újszülöttkorban is észlelhetőek, de kezelés nélkül legkésőbb néhány hónapos korban manifesztálódnak. A legsúlyosabb klinikai formák a DHPR-, GTPCH-, illetve egyes PTPS-deficientiák esetén észlelhetőek, amikor kezelés nélkül szinte az összes, táblázatban jelzett tünet kombinációja megjelenik, és gyakori a mentális retardáció is. A PCD-enzim-zavar csak kevés jellegzetes klinikai tünettől, leginkább csak izomtónus-eltéréssel párosul.

Az általunk gondozott beteganyagban (3. táblázat) többségében (12/14) a PTPS-defektus fordul elő, közülük öten kezelés mellett jól fejlődnek, gyakorlatilag tünetmentesek.

Kezelés

A kezelés célja alapvetően a fenil-alanin, illetve az agyi neurotranszmitter-szintek normalizálása, megszüntetve ezzel a kóros idegrendszeri tüneteket, illetve megelőzni a későbbi idegrendszeri károsodások kialakulását. Elméletileg a BH₄-szubsztitúcióval az agyi neurotranszmitter-szintek normalizálhatóak lennének, mégis a gyakorlatban a BH₄-pótlás mellett neurotranszmitter-prekursorok, mint L-DOPA/carbidopa, 5-hidroxi-triptofán adása is

szükséges. A DHPR-defektus esetén folinsavpótlás is alkalmazandó (4. táblázat). Kiemelten fontos a végrehajtott funkciók szempontjából az L-DOPA korai, az élet első heteiben/hónapjaiban fokozatosan emelkedő adagokkal történő bevezetése [13].

MAO-inhibitor (szelegilin) vagy COMT-gátló (entakapon) alkalmazásával a neurológiai tünetek normalizálásához szükséges prekursor adag csökkenthető. A dyskinesia és egyéb mellékhatások elkerülése végett a gyógyszerek beállítása különös elővigyázatosságot igényel, az egyes gyógyszerek adagja az életkorral változhat.

Mivel a dopamin gátolja a prolaktinválasztást, a dopaminhiány mértéke, így a kezelés hatékonysága jól követhető a szérumprolaktinszint monitorizálásával. Hyperprolactinaemia számos BH₄-deficiens betegnél megfigyelhető [14, 15]. Miután a BH₄-pótlás gyorsan normalizálja a PAH enzim aktivitását a májban, Phe-szegény diétára mindössze néhány kórformában van szükség.

Következtetések, javaslatok

Az „atípusos”, kofaktorhiányos PKU, a BH₄-deficiencia több enzim hibás vagy elégtelen működéseként jön létre. Az irodalmi adatok összhangban, saját tapasztalataink is azt mutatják, hogy a korai diagnózis és a kezelés mielőbbi beállítása kulcsfontosságú, mivel a korán kórismézett és kezelt betegek esetén a hosszú távú idegrendszeri kimenetel kedvezőbb [16, 17], és normális vagy közel normális értelmi fejlődéssel számolhatunk [18].

Tekintettel arra, hogy a kofaktorhiányos PKU többnyire csak mérsékelt fokú hyperphenylalaninaemiával jár, elengedhetetlenül fontos a kötelező anyagcsereszűrés során a szűrési határértéket akár csak mérsékelt fokban meghaladó, és az ellenőrző mérések során sem normalizálódó Phe esetén az érintett újszülötteknél a BH₄-terhelés elvégzése. Miután a végső diagnózist adó genetikai vizsgálat időigényes, amennyiben a terhelés eredménye, valamint a vizeletpterin-meghatározás valószínűsíti a BH₄-deficienciát, a kezelés beállítását haladéktalanul meg kell kezdeni!

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

[1] Fölling A. Utskillelse av fenylpyrodruesyre i urinen som stoffskifteanomali i forbindelse med im becilletet. [Separation of phenylpyruvic acid in the urine as a metabolic anomaly in association

with mental impairment.] Nord Med Tidsskr. 1934; 8: 1054–1059. [Norwegian]

- [2] Bickel H, Gerrard JW, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet 1953; 2: 812–819.
- [3] Werner ER, Thöny B, Blau N. Tetrahydrobiopterin: Biochemistry and pathophysiology. Biochem J. 2011; 438: 397–414.
- [4] Zorzi G, Thöny B, Blau N. Reduced nitric oxide metabolites in CSF of patients with tetrahydrobiopterin deficiency. J Neurochem. 2002; 80: 362–364.
- [5] Katusic ZS, d'Uscio LV, Nath KA. Vascular protection by tetrahydrobiopterin: progress and therapeutic prospects. Trends Pharmacol Sci. 2009; 30: 48–54.
- [6] Maita N, Okada K, Hatekeyama K, et al. Crystal structure of the stimulatory complex of GTP cyclohydrolase I and its feedback regulatory protein GFRP. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 1212–1217.
- [7] Longo N. Disorders of biopterin metabolism. J Inher Metab Dis. 2009; 32: 333–342.
- [8] Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. Biochem J. 2000; 347: 1–16.
- [9] Thöny B, Blau N. Mutations in the BH₄ metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydrobiopterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. Hum Mutat. 2006; 27: 870–878.
- [10] BIODDEF – International Database of Tetrahydrobiopterin Deficiencies. Available from: <http://www.biopku.org/home/bio-def.asp> [accessed February 2010.]
- [11] Opladen T, Cortès-Saladefont E, Mastrangelo M, et al. The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. Mol Genet Metab Rep. 2016; 9: 61–66.
- [12] Bonafé L, Thöny B, Leimbacher W, et al. Diagnosis of Dopa-responsive dystonia and other tetrahydrobiopterin disorders by the study of biopterin metabolism in fibroblasts. Clin Chem. 2001; 47: 477–485.
- [13] Tanaka Y, Kato M, Muramatsu T, et al. Early initiation of L-dopa therapy enables stable development of executive function in tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency. Dev Med Child Neurol. 2007; 49: 372–376.
- [14] Concolino D, Muzzi G, Rapsomaniki M, et al. Serum prolactin as a tool for the follow-up of treated DHPR-deficient patients. J Inher Metab Dis. 2008; 31(Suppl) 193–197.
- [15] Ogawa A, Kanazawa M, Takanayagi M, et al. A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more significant correlation of L-dopa dosage with serum prolactin levels than CSF homovanillic acid levels. Brain Dev. 2008; 30: 82–85.
- [16] Jäggi L, Zurflüh MR, Schuler Á. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency. Mol Genet Metab. 2008; 93: 295–305.
- [17] Leuzzi V, Carducci C, Pozzessere S, et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency. Clin Genet. 2010; 77: 249–257.
- [18] Liu KM, Liu TT, Lee NC, et al. Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. Arch Neurol. 2008; 65: 387–392.

(Bókay János dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: bokay@med.semmelweis-univ.hu)