



BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN – STOORNISSEN VAN HET AMINOZUURMETABOLISME

www.aangeborenaandoeningen.be

24.03.2022

Er zijn *bijkomende testen* beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

- kwantitatieve aminozurenanalyse op plasma of serum;
- elke pasgeborene met afwijkend resultaat voor fenylalanine moet bijkomend gescreend worden op een stoornis in het BH4 metabolisme (1-3% van de afwijkende screeningsresultaten). Dit onderzoek wordt ingepland in de verdere diagnostiek.

Behandeling en opvolging

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra). Vroegtijdige behandeling voorkomt het ontwikkelen van het beschreven klinisch beeld. Om irreversibele hersenbeschadiging te voorkomen, moet de dieetbehandeling voor de tweede levensweek ingesteld worden. De dieetbehandeling bestaat uit een restrictie van de natuurlijke eiwitten, aangevuld met aminozurenmengsels vrij van fenylalanine. De dieetbehandeling is levenslang.

In zeldzame gevallen (1-3%) wordt fenylketonurie veroorzaakt door een tekort aan tetrahydrobiopterine (BH4), een essentiële cofactor van het fenylalanine hydroxylase, op basis van verschillende gekende defecten in de synthese van deze cofactor. Deze patiënten ontwikkelen zeer snel neurologische afwijkingen bij relatief lage concentraties van fenylalanine in het bloed en onder dieetbehandeling. Deze patiënten dienen dringend behandeld te worden met precursoren van neurotransmitters (L-dopa en 5-hydroxytryptofaan). Orale toediening van de ontbrekende cofactor BH4 helpt bij deze groep van aandoeningen om de hyperfenylalaninemie beter te controleren, maar helpt niet voor het tekort aan neurotransmitters. Toediening van precursoren van neurotransmitters blijft dus noodzakelijk. Ook bij sommige patiënten met PKU door een defect in fenylalanine hydroxylase helpt orale toediening van BH4.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

Gezien de preklinische – asymptomatische - periode in het ziekteverloop van PKU, wordt de diagnose op klinische symptomen en tekens altijd te laat gesteld. Er is geen alternatief voor de neonatale screening in het vroegtijdig opsporen van PKU. Het vroegtijdig instellen van de behandeling verlaagt zeer duidelijk het risico op neurologische gevolgen en vroegtijdig behandelde kinderen ontwikkelen in principe normaal, in tegenstelling tot het verloop bij klinische en dus laattijdige diagnose en behandeling. De kosten/baten analyse voor neonatale screening voor PKU pleit dan ook sterk voor screening.

De neonatale opsporing op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare methode die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Genetica

Fenylketonurie is een autosomaal recessief overerfbare ziekte (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).



1.2 Maple Syrup Urine Disease (MSUD)

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van Maple Syrup Urine Disease is 0,02:10.000 pasgeborenen of ongeveer 1/8 jaar in Vlaanderen.

Verloop van de ziekte

MSUD is een zeldzame stofwisselingsziekte in het aminozurenmetabolisme.

De aandoening wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzyme vertakte keten 2-ketozuur dehydrogenase. Dit leidt tot te hoge concentraties van leucine, isoleucine, valine en de overeenkomende ketozen in alle weefsels en lichaamsvloten.

Het aminozuur leucine is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de meeste schade ter hoogte van het centrale zenuwstelsel bij deze patiënten. Een karakteristieke metaboliet is het D-allo-isoleucine, waarvan de aanwezigheid diagnostisch is en de concentratie een idee geeft van de enzymatische restactiviteit.

De neonatale vorm (80%) komt voor bij kinderen met een ernstig enzymdefect. Deze kinderen worden meestal zonder problemen geboren, maar komen als baby van enkele dagen oud ernstig ziek in het ziekenhuis terecht. Zij braken aanhoudend. Ze zijn slap en vertonen een progressieve daling van het bewustzijn. Er volgt een snelle progressie van de neurologische symptomen: hypertonie, een opisthotonus-houding, gefixeerde pupillen, myoclonieën, convulsies en apnoe. Op een MRI van de hersenen kan cerebraal oedeem in het licht gesteld worden, vooral van de reeds gemyeliniseerde banen in de witte stof. Er is een typische zoete geur vergelijkbaar met esdoornsiroop (*maple syrup*). Hypoglycemie kan voorkomen. Met de juiste behandeling is deze acute ontregeling op te vangen (zie onder acute behandeling). Een deel van de patiëntjes overlijdt op jonge leeftijd aan de gevolgen van de ontregelingen.

Patiënten die een acute decompensatie overleven, ontwikkelen een chronische vorm van de ziekte. De ontwikkeling van het kind is in hoge mate afhankelijk van eventuele hersenbeschadigingen die het heeft opgelopen gedurende de acute decompensaties. De prognose wordt anderzijds bepaald door de kwaliteit van de behandeling op lange termijn en de plasmaconcentratie van het neurotoxische aminozuur leucine en van 2-ketoisocaproonzuur. Met de leeftijd verbetert de tolerantie voor hoge leucine concentraties. Bij tijdige en adequate behandeling van de initiële metabole decompensatie en goede opvolging van het dieet en de richtlijnen bij ziekte wordt een normale ontwikkeling verwacht. Neuropsychiatrische problemen nemen nochtans toe met de leeftijd: deze patiënten hebben een hoog risico voor het ontwikkelen van ADHD, angststoornissen en depressie.

Opsporing en diagnostiek

De meeste patiënten (80%) lijden aan de ernstige neonatale vorm met een resterende enzymactiviteit <2%, en worden opgespoord aan de hand van het typisch patroon van verhoogde concentraties voor leucine, isoleucine en valine in het tandem MS aminozurenpatroon.

Vals-positieve resultaten zijn uiterst zeldzaam en te wijten aan een te hoge eiwittoevoer via de voeding op het moment van het afnemen van het bloedkaartje.

////////////////////////////////////

De afwijkingen worden bevestigd aan de hand van plasma aminozuren (leucine, isoleucine, valine, D-allo-isoleucine) en door analyse van organische zuren (GC-MS) op urine met verhoogde concentraties van 2-ketozuren. De diagnose wordt veelal bevestigd door moleculair genetisch onderzoek.

Behandeling

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak mogelijk is met o.a. gespecialiseerde diëtisten.

Acute behandeling

Indien het metabolisme van een kind met MSUD ernstig ontregeld is, is een acute behandeling op de intensieve zorgen afdeling van het ziekenhuis vaak noodzakelijk. Tegengaan van katabolisme door hoge concentratie glucose-infuus is uitzonderlijk belangrijk, daar de vertakte keten aminozuren, en vooral leucine, massaal worden vrijgesteld uit de lichaamseigen eiwitten tijdens katabolisme. Tegelijk is het belangrijk zo snel mogelijk een aminozuurmengsel zonder leucine toe te dienen en eventuele tekorten in individuele aminozuren snel te supplementeren, aangezien de concentratie leucine vooral daalt door het in te bouwen in eiwitten, wat enkel kan indien alle aminozuren voldoende beschikbaar zijn voor het metabolisme. Soms is dialyse noodzakelijk.

Beperking van de natuurlijke eiwitten in het dieet

Ongeacht welke vorm van MSUD de patiënt heeft, is het belangrijk dat zo weinig mogelijk van het aminozuur leucine aanwezig is in het dieet. Om dat te bereiken worden patiëntjes behandeld met een strikte beperking in natuurlijke eiwitten. Omdat de kinderen wel eiwitten nodig hebben voor een goede groei, krijgen zij de andere aminozuren apart toegediend in een aminozuurpreparaat dat eveneens voldoende vitamines en mineralen bevat.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

De meeste patiënten zullen reeds klinische symptomen ontwikkeld hebben vooraleer het screeningsresultaat bekend is. Echter, de opsporing via de neonatale screening beïnvloedt wel de ernst van de decompensatie door significant snellere diagnose, minder hoge concentraties van vertakte keten aminozuren in de lichaamsvochten, en voorkomen van een metabool coma (9:10 patiënten).

Ongeveer de helft van de patiëntjes met de ernstige neonatale vorm overlijdt op jonge leeftijd. Het is echter gebleken dat patiëntjes waarbij de ziekte vroeg ontdekt wordt, een gunstige prognose hebben, omdat zij vanaf hun eerste levensdagen kunnen worden behandeld.

Het snel kunnen ingrijpen in de acute encephalopathie van de pasgeborene heeft een invloed op de latere ontwikkeling van neuropsychiatrische aandoeningen, o.a. angststoornissen en depressie. Onafhankelijk van het voorkomen van de acute encephalopathie heeft een vroege diagnose en snel instellen van de dieetbehandeling een gunstige invloed op het IQ van deze patiënten.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Genetica

////////////////////////////////////

MSUD is een autosomaal recessief overerfbare ziekte (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).



1.3 Tyrosinemie type I (wordt opgespoord vanaf maart 2022)

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van tyrosinemie type I wordt, op basis van de literatuur en de neonatale screening in de Franstalige gemeenschap, geschat op ongeveer 1/100.000 pasgeborenen.

Verloop van de ziekte

Tyrosinemie type I (Tyr I), ook hepatorenale tyrosinemie genoemd, wordt veroorzaakt door deficiëntie van fumarylacetoacetaat hydrolase (FAH), het laatste enzyme in de afbraak van het aminozuur tyrosine. Hierdoor accumuleert fumarylacetoacetaat, wat lokaal toxisch is in de lever. Bovendien wordt fumaryloacetaat deels omgezet naar succinylaceton, dat in het bloed terecht komt en toxische effecten heeft in het hele lichaam, onder andere door blokkeren van het porfyrimetabolisme.

De ziekte wordt gekenmerkt door progressieve aantasting van de lever en een tubulopathie ter hoogte van de nieren.

De aantasting van de lever uit zich bij de acute vorm voor de leeftijd van 2 maanden met leverfalen, levercirrose en tubulopathie, en leidt zonder behandeling tot overlijden in de eerste levensmaanden. Bij de subacute vorm beginnen dezelfde problemen iets later, voor de leeftijd van 6 maanden. De chronische vorm veroorzaakt progressieve symptomen na de leeftijd van 6 maanden.

Behalve levercirrose, tubulopathie en groeiachterstand treden er ook aanvallen op van porfyrie die gepaard gaan met belangrijke verstoring van het autonoom zenuwstelsel, neuropathie en aantasting van het centraal zenuwstelsel (verwardheid, hallucinaties, epilepsie). Alle vormen van tyrosinemie type I gaan bovendien gepaard met een verhoogd risico op leverkanker (vooral hepatocellulair carcinoom, in mindere mate hepatoblastoom).

Opsporing en diagnostiek

De screening gebeurt door het bepalen van succinylaceton (SUAC) op het gedroogd bloedstaal.

Na een afwijkend screeningsresultaat wordt de diagnose gesteld door analyse van de aminozuren in plasma en onderzoek van de organische zuren in de urine. Genetische bevestiging gebeurt door analyse van het *FAH* gen.

Aanvullend gebeuren, om de graad van orgaanaantasting vast te stellen en in het kader van de RIZIV voorwaarden voor terugbetaling van nitisonone, een echografie van de lever en nieren, een oogonderzoek (voorsegment), levertesten en bepaling van alfa-fetoproteïne op serum, en bepaling van glucose, fosfaat en beta microglobuline in een urinestaal.

Behandeling

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak mogelijk is met o.a. gespecialiseerde diëtisten.



De behandeling van tyrosinemie type I bestaat uit nitisinone en een dieet arm aan tyrosine en phenylalanine. Nitisinone stopt de afbraak van tyrosine op de stap voorafgaand aan FAH, zodat de toxische afbraakproducten succinylaceton en fumarylacetoacetaat niet accumuleren.

Doordat nitisinone de afbraak van tyrosine remt, verhogen echter ook de bloedspiegels van tyrosine. Aangezien dit ook nadelige effecten heeft, is een dieet met specifieke beperking van tyrosine en phenylalanine noodzakelijk.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

Door de diagnose van Tyr I te stellen en vervolgens de behandeling te starten binnen twee weken na de geboorte, wordt de prognose duidelijk beter. Zonder neonatale screening wordt de diagnose pas gesteld bij acuut leverfalen of ingestelde levercirrose, wat deze kinderen blootstelt aan een belangrijk risico op mortaliteit (12%), leverkanker en nood aan levertransplantatie. Deze risico's worden herleid tot vrijwel 0% dankzij neonatale screening.

De neurologische ontwikkeling bij de kinderen die opgespoord werden door neonatale screening verloopt normaal, en deze kinderen kunnen, mits correcte opvolging van de behandeling en een dieet, een normaal leven leiden

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Genetica

Tyrosinemie type I is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).



De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Genetica

Tyrosinemie type II is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).



1.5 Homocystinurie (wordt opgespoord vanaf 2023)

Voorkomen in onze populatie

Verloop van de ziekte

Opsporing en diagnostiek

Behandeling

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

Genetica



Studies tonen aan dat de uitkomst voor patiënten met een neonatale presentatie van MMA slechter is in vergelijking tot die van de *late onset* vorm. De mortaliteit is twee keer zo hoog en gemiddeld zijn zowel de motorische als de neurologische ontwikkeling slechter.

De klinische presentatie van MMA is zeer variabel. Er zijn patiënten met deze ziekte met slechts milde klinische symptomen. Sommigen zijn langdurig asymptomatisch, maar zij blijven echter vatbaar voor chronische complicaties, nierfalen bijvoorbeeld, en voor acute metabole crisissen.

Opsporing en diagnostiek

Neonatale screening gebeurt door acylcarnitine-analyse met behulp van tandem MS op gedroogd bloed met een verhoging van propionylcarnitine (C3) en van de verhouding C3/C2. Bij verhoging van beide markers wordt er een *second tier testing* uitgevoerd waarbij methylmalonzuur en 3-hydroxypropionzuur worden gemeten in het bloedspotje.

Verdere diagnostiek gebeurt door analyse van organische zuren in de urine, analyse van aminozuren in het plasma en meting van homocysteïne. Het is belangrijk het onderscheid te maken tussen geïsoleerde methylmalonacidemie en vormen van gecombineerde methylmalonacidemie met gestegen homocysteïne, omdat de behandeling anders is. Veelal wordt de diagnose aangevuld met genetische bevestiging.

Behandeling en opvolging

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra).

Bij een acute episode dienen er intraveneus glucose en vloeistoffen te worden toegediend, samen met medicatie die de schadelijke bestanddelen helpen verwijderen uit het lichaam en de zuurtegraad helpen normaliseren.

De chronische behandeling bestaat meestal uit een beperking van de natuurlijke eiwitten in het dieet. Dit moet stopgezet worden wanneer homocysteïne gestegen blijkt te zijn.

Het doel van het eiwitbeperkte dieet is om vorming van toxische metabolieten te beperken en daarmee neurologische en orgaanschade te voorkomen. Patiënten met MMA krijgen een dieet met sterke beperking van de essentiële aminozuren isoleucine, valine, threonine en methionine. Daarnaast worden ook supplementen, onder andere L-carnitine, gegeven.

Een test van respons op parenteraal vitamine B12 (hydroxycobalamine) wordt aanbevolen bij kinderen met MMA. De kans op cobalaminerresponsiviteit is afhankelijk van de enzymafwijking.

Perioden van vasten moeten vermeden worden en instructies naar beleid bij ziekte zijn essentieel.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Onbehandeld leidt MMA tot een ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, treden frequent motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen op. De eerste symptomen worden pas enkele dagen tot weken na de geboorte gezien. MMA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.



De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Een vroegtijdige behandeling vermijdt vroegtijdig overlijden. Ondanks de therapie is neurologische schade echter vaak niet volledig te vermijden. Opname van MMA in de neonatale screening zorgt in vergelijking tot de klinisch gediagnosticeerde groep voor een gelijke incidentie, minder symptomen ten tijde van het stellen van de diagnose (50% afname) en een significant lagere mortaliteit en minder belangrijke ontwikkelingsachterstand

Genetica

MMA is een autosomaal recessieve overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).



Neonatale screening gebeurt door acylcarnitine analyse met behulp van tandem MS op gedroogd bloed met een verhoging van propionylcarnitine (C3) en de verhouding C3/C2. Bij verhoging van beide markers wordt er een *second tier testing* uitgevoerd, waarbij methylmalonzuur en 3-hydroxypropionzuur worden gemeten in een bloedspot.

Verdere diagnostiek gebeurt door analyse van organische zuren in de urine. Veelal wordt de diagnose aangevuld met genetische bevestiging.

Behandeling en opvolging

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra).

Bij een acute episode dienen er intraveneus glucose en vloeistoffen te worden toegediend, samen met medicatie die de schadelijke bestanddelen helpen verwijderen uit het lichaam en de zuurtegraad helpen normaliseren.

De chronische behandeling bestaat meestal uit een beperking van de natuurlijke eiwitten in het dieet.

Het doel van het eiwitbeperkte dieet is om vorming van toxische metabolieten te beperken en daarmee neurologische en orgaanschade te voorkomen. Patiënten met PA krijgen een dieet met sterke beperking van de essentiële aminozuren isoleucine, valine, threonine en methionine. Daarnaast worden ook supplementen, onder andere L-carnitine, gegeven.

Perioden van vasten moeten vermeden worden en instructies naar beleid bij ziekte zijn essentieel.

Indien de behandeling acute metabole episodes kan vermijden, hebben patiënten met PA een goede prognose. Echter, het effect van de behandeling en daaraan gebonden uitkomst zijn zeer variabel.

Levertransplantatie kan een rol spelen in de behandeling van PA. Alle getransplanteerde patiënten laten een vermindering zien van het aantal metabole ontregelingen, verbetering of voorkoming van cardiomyopathie en toename van de toegestane hoeveelheid natuurlijk eiwit.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Onbehandeld leidt PA tot ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, worden nadien motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen gezien. Het optreden van de eerste symptomen gebeurt pas enkele dagen tot weken na de geboorte. PA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Een vroegtijdige behandeling vermijdt vroegtijdig overlijden. Ook met therapie is neurologische schade echter niet volledig te vermijden.

Genetica

PA is een autosomaal recessieve overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin voor elke zwangerschap).

////////////////////////////////////

1.8 Isovaleriaan acidemie (IVA)

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van IVA is 0,1:10.000 pasgeborenen of ongeveer 1 per 2 jaar in Vlaanderen.

Verloop van de ziekte

Vertakte keten organische acidemieën zijn een groep van overerfbare metabole aandoeningen waarbij het lichaam bepaalde aminozuren (bouwstenen van proteïnen) met vertakte keten niet goed kan afbreken. Dit leidt tot een accumulatie van verschillende toxische bestanddelen in het lichaam, wat leidt tot ernstige gezondheidsproblemen.

IVA is een stoornis in de afbraak van leucine, een aminozuur met vertakte keten, door deficiëntie van isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD), een mitochondriaal enzyme dat isovaleryl-CoA oxideert naar 3-methylcrotonyl-CoA.

Er zijn twee fenotypes: het eerste kenmerkt zich door een acute neonatale presentatie met voor de leeftijd van twee weken braken, lethargie en coma. Een tweede groep heeft een relatief weinig specifiek klinisch beeld met *failure to thrive* en/of psychomotore achterstand. Het gaat hier meer om een spectrum van symptomen en zelfs asymptomatische patiënten zijn beschreven.

De acute neonatale presentatie kenmerkt zich door een encefalopathie (hypotonie, epilepsie, coma), braken en multi-organafalen. Deze patiëntjes kunnen hypoterm en gedehydrateerd zijn. Een karakteristieke geur van zweetvoeten kan aanwezig zijn. Acidose is karakteristiek en hyperammoniemie, hyper- of hypoglycemie en hypocalcemie kunnen aanwezig zijn. Deze acute episodes kunnen verward worden met ketoacidose door diabetes, acute pancreatitis, myeloproliferatief of Fanconi syndroom, Reye syndroom en hartaritmieën. Pancytopenie, evenals geïsoleerde neutropenie en trombocytopenie, kan voorkomen als gevolg van beenmergsuppressie. Wanneer patiëntjes niet worden behandeld, kan dit leiden tot een comateuse toestand en zelfs de dood door cerebraal oedeem of bloedingen. Het algemene klinische patroon is moeilijk te onderscheiden van andere organische acidemieën en mitochondriale vetzuroxidatiedefecten.

Opsporing en diagnostiek

Het algemene klinische beeld is aspecifiek en de typische geur kan mild of afwezig zijn, wat een klinische diagnose zeer moeilijk maakt.

Opsporing gebeurt dan meestal door neonatale screening van C5 (isovalerylcarnitine) en de verhouding C5/C2 op gedroogd bloed met tandem MS. Omdat een verhoogde concentratie van C5 het gevolg kan zijn van een mix van verschillende acylcarnitines, is *second tier testing* nodig. De diagnose wordt bevestigd door organische zuren in de urine. De definitieve bevestiging gebeurt aan de hand van enzymdiagnostiek in lymfocyten en DNA analyse.

Behandeling en opvolging

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra).

////////////////////////////////////

Bij een acute episode dienen er intraveneus glucose en vloeistoffen te worden toegediend, samen met medicatie die de schadelijke bestanddelen helpen verwijderen uit het lichaam en de zuurtegraad helpen normaliseren.

Er zijn drie methoden in de chronische behandeling van IVA om opstapelende toxische afbraakproducten te verminderen

Bij onvoldoende toevoer van calorieën wordt het lichaam katabool, en worden ook lichaamseigen eiwitten afgebroken, waarbij aminozuren en dus ook leucine vrijkomen. Ook bij een tekort van inname van aminozuren treedt katabolisme op. Voldoende toevoer van calorieën en reductie -maar geen langdurige (> 48 u) stop- van eiwitinname zijn daarom belangrijk, zeker bij perioden van metabole stress zoals ziekte en vasten.

Door een dieet beperkt in natuurlijke eiwitten wordt het defecte afbraaksysteem van leucine minder belast en zullen er minder toxische afbraakproducten ontstaan. Totale proteïne- en calorie-inname dient echter voldoende te zijn om een normale groei en ontwikkeling van het kind toe te laten. Hiertoe kan een supplement met een aminozurenmengsel arm aan leucine nodig zijn.

Door het versterken van alternatieve metabole wegen kunnen toxische afbraakproducten sneller verwijderd worden. Zo laat therapie met supplementen van L-carnitine en eventueel glycine een effectievere eliminatie van isovaleriaanzuur toe.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

IVA is een ernstige ziekte die onbehandeld leidt tot ernstige acidose met coma en mogelijk overlijden. Het optreden van de eerste symptomen gebeurt pas enkele dagen tot weken na de geboorte en deze symptomen worden vaak verward met andere aandoeningen die frequenter zijn.. De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Een vroegtijdige behandeling levert goede vooruitzichten op een goede motorische en mentale ontwikkeling op.

Genetica

IVA is een autosomale recessief overerfbare ziekte (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).



Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak mogelijk is met o.a. gespecialiseerde diëtisten.

Belangrijk is om een acute encefalopathische crisis te voorkomen of zeer snel op te vangen door het vermijden en bestrijden van katabolisme. Praktisch worden duidelijke instructies gegeven over beleid bij ziekte, en wordt in situaties die aanleiding kunnen geven tot katabolisme een hoge toevoer van koolhydraten verzekerd samen met een ophoging van de L-carnitine supplementen.

Een dieet arm aan lysine en in mindere mate tryptofaan is geïndiceerd gedurende de eerste 6 levensjaren. Praktisch gebeurt door restrictie van voedingseiwit en door toediening van aminozuursupplementen zonder lysine en met weinig tryptofaan. Daarna kan de eiwitinname versoepeld worden. Levenslange suppletie met L-carnitine is noodzakelijk.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Onbehandeld leidt GA1 tot een acute encefalopathische crisis met striatale necrose, die irreversibel is. Eenmaal neurologische schade opgetreden is, is de prognose zeer slecht met ernstige neurologische afwijkingen. De diagnose wordt op klinische grond vrijwel altijd pas gesteld na het optreden van een encefalopathische crisis, die gemiddeld rond 9 maanden optreedt. Een vroegtijdige behandeling is erop gericht om een acute encefalopathische crisis te voorkomen. GA1 is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Genetica

Glutaaracidemie type 1 is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).



2. Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat

2.1 Fenylyketonurie of hyperfenylalaninemie

Methode

Fenylalanine wordt uit de gedroogde bloedvlekjes geëxtraheerd en vervolgens geanalyseerd met een tandem massaspectrometer (tandem MS). De afkapgrens voor fenylalanine wordt vastgelegd op 2,5 mg/dl of 150 µmol/l.

Een tandem MS is een toestel dat vele biochemische bestanddelen kan identificeren en kwantificeren op basis van hun massa, lading en hun specifiek patroon van massafragmentatie in vergelijking met interne standaarden. In een eerste deel van de tandem MS worden de stoffen in groepen onderscheiden op basis van hun massa en lading (de zogenaamde moederionen). Vervolgens worden de moederionen gefragmenteerd tot dochterionen. In een tweede deel van de tandem MS worden de massa's en ladingen van deze dochterionen gemeten. Op basis van de massa en lading van het moederion en van het specifieke patroon van de dochterionen kan de stof geïdentificeerd worden. Bovendien meet het toestel ook hoeveel van deze stof in het staal aanwezig is ten opzichte van een gekende hoeveelheid interne standaard, waardoor een kwantificatie mogelijk is.

Het is een zeer gevoelige techniek, die onder meer toepasbaar is op bloed opgevangen op filterpapier. Het is aldus een techniek die zich uitstekend leent voor het bevolkingsonderzoek.

Validatie

Fenylalanine en tyrosine worden na identificatie met de tandem MS gekwantificeerd naar een stabiele interne isotopeenstandaard.

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay, intra-day en inter-day variatie bedragen respectievelijk minder dan 10% voor fenylalanine en tyrosine.

Voor de calibratie worden vier verschillende concentraties van fenylalanine en tyrosine gedoseerd. Dit gebeurt op dagdagelijkse basis en binnen elke plaat.

De sensitiviteit is 100% en de specificiteit 99,98%.

Kwaliteitscontrole wordt gewaarborgd door de deelname aan internationale kwaliteitscontrole programma's van het Center of disease control and prevention (CDC) en eventueel NEQAS. Dit zijn zowel kwantitatieve als kwalitatieve controles met een frequentie van drie tot viermaal per jaar.

De beperkingen van deze techniek bevinden zich voornamelijk op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

Controle-onderzoek na afwijkend resultaat

- Bij een resultaat tussen > 2,5 mg/dl(150 µmol/l) en < 6 mg/dl (360 µmol/l) wordt een controle bloedkaartje via de post aangevraagd.



- Een resultaat tussen 6 mg/dl (360 μmol/l) en 8 mg/dl (480 μmol/l) wordt telefonisch meegedeeld aan de behandelende arts. Een controle bloedkaartje wordt dringend gevraagd. Er wordt ook een kwantitatieve aminozurenanalyse op plasma uitgevoerd.
- Een resultaat boven 8 mg/dl (480 μmol/l) wordt telefonisch meegedeeld aan de behandelende arts met de boodschap dat het kindje dringend verwezen moet worden naar een gespecialiseerd centrum.

Screeningsresultaat	Interpretatie	Actie
> 2,5 - < 6 mg/dl > 150 - < 360 μmol/l	Afwijkend	Controle-bloedkaartje
> 6 - < 8 mg/dl > 360 - < 480 μmol/l	Afwijkend	Dringende controle op bloedkaartje en kwantitatieve aminozurenanalyse op plasma
> 8 mg/dl > 480 μmol/l	Sterk afwijkend	Verwijzing voor verdere diagnostiek en therapie

De diagnostiek en behandeling van PKU gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra).

////////////////////////////////////

2.2 Isovaleriaanacidemie, proprionacidemie, methylmalonacidemie, maple syrup urine disease, glutaaracidemie type 1

Methode

De methode hierbij gebruikt is dezelfde als die beschreven bij de tandem massaspectrometrische opsporing van PKU via de kwantificatie van fenylalanine en tyrosine (zie punt 2.1).

Voor elke aandoening worden 1 of meerdere componenten, welke specifiek afwijkend zijn bij de aandoening, in het bloed opgespoord en gekwantificeerd. De keuze van deze componenten zijn conform de internationale richtlijnen.

Aandoening	Gemeten component(en)
IVA	C5 (isovalerylcarnitine)-carnitine, C5/C2
PA	C3 (propionylcarnitine)-carnitine, C3/C2 en second tier 3-hydroxy-PA
MMA	C3-carnitine, C3/C2 en second tier MMA
MSUD	leucine – isoleucine; valine
GAI	C5DC-carnitine (glutarylcarnitine) en C5DC/C8 en C5DC/C16

De afkapgrenzen zijn afhankelijk van de staalvoorbehandeling, het toestel en de toestelinstellingen. Daarom heeft elk laboratorium zijn eigen afkapgrenzen bepaald op basis van de analyse van een gezonde populatie. Deze afkapgrenzen liggen in de lijn van internationaal gerapporteerde waarden, maar zijn aangepast aan het individueel laboratorium. De accuraatheid van de afkapgrenzen wordt geëvalueerd door deelname aan de externe kwaliteitsevaluatie van het [Center for disease control and prevention](https://www.cdc.gov/) (CDC) in de Verenigde Staten, eventueel NEQAS en het ERNDIM (zie 6 Kwaliteitswaarborging).

Validatie

De methode werd door elk laboratorium met zijn specifieke methodiek gevalideerd. De specificiteit en gevoeligheid hangen hoofdzakelijk af van de staalvoorbehandeling en meer specifiek het derivatisatieproces.

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay, intra-day en inter-day variatie bedragen respectievelijk minder dan 10%.

Voor de calibratie worden vier verschillende concentraties van elk verschillend analyt gedoseerd. Dit gebeurt op dagdagelijkse basis en binnen elke plaat.

Kwaliteitscontrole wordt gewaarborgd door de deelname aan internationale kwaliteitscontrole programma's van het Center of disease control and prevention (CDC) en ERNDIM. Dit zijn zowel kwantitatieve als kwalitatieve controles met een frequentie van drie tot viermaal per jaar.



De beperkingen van deze techniek bevinden zich voornamelijk op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

Controle-onderzoek na afwijkend resultaat

Tandem MS resultaten boven de afkapgrens, zoals opgesteld door elk screeningslabo, worden als afwijkend beschouwd. Op basis van de graad van afwijking en de mogelijke aanwezigheid van een patroon wordt de waarschijnlijkheid van een onderliggende metabole aandoening aan de basis van de biochemische afwijking beoordeeld. Indien de afwijking ernstiger is, is de aandoening waarschijnlijker en dient gestart te worden met verdere diagnostiek. Indien de afwijking mild is, kan de procedure volstaan met het vragen van een nieuw bloedkaartje.

Afwijkende resultaten van de acylcarnitines en/of aminozuren via tandem MS opgespoord, worden doorgegeven met de vraag voor een controlestaal van het bloedkaartje, al dan niet aangevuld met de vraag aan de behandelende arts voor het afnemen van een urinestaal (vb. organische acidemieën PA, MMA, IVA, GA1) of een plasmastaal (aminozurenanalyse voor MSUD) in het kader van verdere diagnostiek.

De diagnostiek en behandeling van deze stofwisselingsziekten gebeurt in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra) (zie bijlage 3).



2.3 Tyrosinemie type I

Methode

Succinylaceton en tyrosine worden gemeten op het bloedkaartje. De methode hierbij gebruikt is, zoals bij de eerder beschreven kwantificatie van fenylalanine en tyrosine (zie punt 2.1), gebaseerd op tandem massaspectrometrie en de procedure verloopt analoog.

De afkapgrenzen zijn afhankelijk van de staalvoorbehandeling, het toestel en de toestelinstellingen. Daarom heeft elk laboratorium zijn eigen afkapgrenzen bepaald op basis van de analyse van een gezonde populatie. Meer specifiek wordt voor succinylaceton (SUAC) de P99,75 en de P99,99 gebruikt als basis voor beslissingen en voor tyrosine P90 en P97. Deze afkapgrenzen liggen in de lijn van internationaal gerapporteerde waarden. De accuraatheid van de afkapgrenzen wordt geëvalueerd door deelname aan de externe kwaliteitsevaluatie van het Center for disease control and prevention (CDC) in de Verenigde Staten, eventueel NEQAS en het ERNDIM (zie 6 Kwaliteitswaarborging).

Validatie

De methode werd door elk laboratorium met zijn specifieke methodiek gevalideerd. De specificiteit en gevoeligheid hangen hoofdzakelijk af van de staalvoorbehandeling en meer specifiek het derivatisatieproces.

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay, intra-day en inter-day variatie bedragen respectievelijk minder dan 10%.

Voor de calibratie worden vier verschillende concentraties van elk verschillend analyt gedoseerd. Dit gebeurt op dagdagelijkse basis en binnen elke plaat.

Kwaliteitscontrole wordt gewaarborgd door de deelname aan internationale kwaliteitscontrole programma's van het Center of disease control and prevention (CDC) en ERNDIM. Dit zijn zowel kwantitatieve als kwalitatieve controles met een frequentie van drie tot viermaal per jaar.

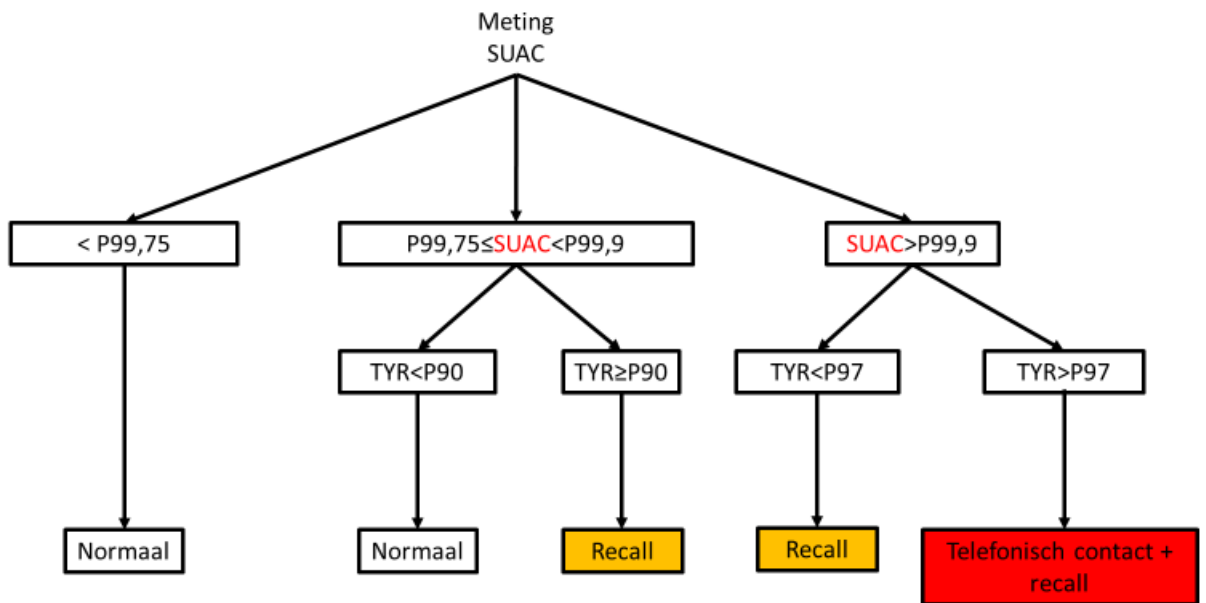
De beperkingen van deze techniek bevinden zich voornamelijk op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

De gevoeligheid ligt tussen 95-99% en de specificiteit bedraagt 99,93%, gebaseerd op eerder verwerkte stalen in de labo's.

Controle onderzoek na afwijkend resultaat

Resultaten van succinylaceton boven de afkapgrens van percentiel 99,75, zoals opgesteld door elk screeningslabo, worden als afwijkend beschouwd. Op basis van de graad van afwijking en de waarde van tyrosine wordt de waarschijnlijkheid van tyrosinemie type I als de basis van de biochemische afwijking beoordeeld zoals beschreven in onderstaand schema.





Afwijkende resultaten van succinylaceton via tandem MS opgespoord, worden volgens het schema doorgegeven met de vraag voor een controlestaal van het bloedkaartje, al dan niet in combinatie met een advies tot doorverwijzing naar een Gespecialiseerd Centrum voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten.

////////////////////////////////////

3. Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum

Een bevolkingsonderzoek organiseren is maar zinvol als na afwijkend screeningsresultaat een goede opvolging (diagnose en behandeling) kan voorzien worden. In kader van bewaken van de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek is het relevant dat de screeningscentra bevestiging ontvangen van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten over verdere opvolging na afwijkend resultaat.

Bovendien is terugkoppeling over diagnose ook belangrijk om de sensitiviteit en specificiteit van het screeningsinstrument na te gaan.

Om de terugkoppeling vanuit de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten naar de screeningscentra te standaardiseren, werd een invulformulier opgesteld voor tyrosinemie type I en II, waarin de informatie die nodig is voor kwaliteitscontrole kan ingevuld worden. Het is aangewezen dat de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten dit model gebruiken en de pro-actief de nodige informatie bezorgen aan de screeningscentra.

