



# BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN – STOORNISSEN VAN HET BIOTINE METABOLISME

[www.aangeborenaandoeningen.be](http://www.aangeborenaandoeningen.be)

24.03.2022

# Over dit draaiboek

Het draaiboek 'Stoornissen van het biotine metabolisme' beschrijft specifiek het ziektebeeld, de diagnostiek, behandeling en de gehanteerde opsporingstest van een aantal aandoeningen die worden opgespoord binnen het bevolkingsonderzoek:

- Biotidinese deficiëntie
- Holocarboxylase syntetase deficiëntie (vanaf 2023)

Een beschrijving van de verschillende stappen van het volledige bevolkingsonderzoek, met inbegrip van specifieke principes en afspraken voor de betrokken actoren, wordt gegeven in het algemene draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' op de website [www.aangeborenaandoeningen.be](http://www.aangeborenaandoeningen.be).

## Inhoudsopgave

1	Korte beschrijving ziektebeeld en behandeling .....	3
1.1	Biotidinese deficiëntie .....	3
1.2	Holocarboxylase syntetase deficiëntie (vanaf 2023) .....	5
2	Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat.....	6
2.1	Biotidinese deficiëntie .....	6
2.2	Holocarboxylase syntetase deficiëntie (vanaf 2023) .....	8



# 1 Korte beschrijving ziektebeeld en behandeling

## 1.1 BIOTIDINASE DEFICIËNTIE

### Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van biotinidase deficiëntie is 0,23:10.000 pasgeborenen of 2/jaar.

### Verloop van de ziekte

Biotine wordt ook met vitamine B8 of vitamine H aangeduid. Biotine is de cofactor van vier verschillende carboxylasen, die elk belangrijke functies hebben in de eiwit-, vetzuur- en koolhydraatstofwisseling. Bij normale individuen wordt biotine door biotinidase gerecycleerd.

Biotine bij de pasgeborene is afkomstig van de moeder. Depletie van deze vitamine kan al enkele dagen na de geboorte optreden, maar de symptomen kunnen na een zeer wisselend symptoomvrij interval verschijnen.

Het dieet brengt weinig biotine aan. De belangrijkste voedingsbronnen zijn dierlijke producten, voornamelijk lever en nieren. De productie van biotine in de darm door de microbiële flora is slechts voor een klein aandeel in de dagelijkse aanvoer van deze vitamine verantwoordelijk. Vandaar de noodzaak aan continue recycling ter voorkoming van deficiënties.

Deficiëntie van het enzym biotinidase leidt tot een tekort aan biotine, en geeft aanleiding tot een ernstige stofwisselingsziekte, namelijk een multipele carboxylase deficiëntie. De kliniek wordt gekenmerkt door therapieresistente convulsies, huiduitslag (seborrheïsch eczema), conjunctivitis, kaalheid (tot totale alopecie), ataxie, ontwikkelingsachterstand en andere neurologische afwijkingen en een ernstige mentale retardatie. Er is slechts geringe gewichtstoename. Vaak hebben de zuigelingen met deze ziekte last van chronische infecties door *Candida albicans*. Een belangrijk symptoom is een stridor of luidruchtige-piepende ademhaling.

De patiënten met het defect vertonen een sterk verhoogd melkzuur, een keto-acidose en organische acidurie, dat veroorzaakt wordt door deficiënte activiteit van biotine-afhankelijke carboxylase enzymen: propionyl- en acetyl-CoA carboxylase, pyruvaatcarboxylase en 3-methylcrotonyl CoA-carboxylase. De deficiënte activiteiten kunnen leiden tot irreversibele neurologische beschadiging en zelfs tot de dood. De eerste biochemische afwijkingen worden gevonden in cerebrospinaal vocht daar de hersenen zeer gevoelig zijn aan biotine-deficiëntie. De biochemische afwijkingen (melkzuur en organische zuren) komen eerst in het lumbaal vocht voor en slechts laattijdig in de urine (en bloed). Een deficiënte werking van pyruvaat-carboxylase geeft aanleiding tot hoge concentraties aan melkzuur dat de hersenen beschadigt, en aanleiding tot neuronaal verlies en witte stof laesies (leucoencefalopathie). De MRI afwijkingen zijn te vergelijken met een ziekte van Leigh (beschreven bij mitochondriale energiestofwisselingsziekten).

Laattijdige diagnose en behandeling leidt tot irreversibele neurologische schade, in het bijzonder sensorineurale doofheid, visusstoornissen, door aantasting van de oogzenuw, en ataxie.



## **Opsporing en diagnostiek**

Voor de screening op biotinidase deficiëntie wordt de enzymatische activiteit op gedroogd bloed bepaald met colorimetrische of fluorimetrische detectie. De afkapping werd in elk labo bepaald op minder dan 10% van de gemiddelde enzymactiviteit in de gescreevde populatie.

### *Aanvullende onderzoeken*

Een afwijkend screeningresultaat moet bevestigd worden door kwantitatieve enzymactiviteitsbepaling in serum (dat diepgevroren in het labo dient toe te komen): in diepgevroren serum blijft de enzymactiviteit bewaard; bij kamertemperatuur of in de ijskast gaat de enzymactiviteit snel achteruit (50% binnen 2-5 dagen).

Wanneer de activiteit lager ligt dan 10% van de gemiddelde enzymactiviteit in de populatie, spreekt men van ernstige deficiëntie. Partiële deficiënties hebben 10-30% resterende enzymactiviteit.

*Vals-positieven zijn zeldzaam:* vooral prematuren kunnen een transiënt lage biotinidase enzymactiviteit hebben. De onderliggende reden hiervoor is immaturiteit van de lever en interferentie door hoge concentraties bilirubine en vrije vetzuren; lage biotinidase activiteiten zijn ook beschreven bij onbehandelde stofwisselingsziekten omdat een algemene ziekteaanleiding kan geven tot een lagere enzymactiviteit.

## **Behandeling en opvolging**

Ernstige biotinidase deficiënties worden efficiënt behandeld met levenslange suppletie met vrije biotine 10 mg/dag. Bij vroegtijdige behandeling treden nooit ziekteverschijnselen op wanneer de biotinesuppletie onafgebroken wordt toegediend.

Partiële deficiënties vertonen eveneens een hoog risico om neurologische symptomen te ontwikkelen op elke leeftijd, vaak uitgelokt door banale infecties. Daar deze groep ook een risico loopt om ernstige, irreversibele, schade aan het zenuwstelsel te ontwikkelen, wordt aanbevolen om ook bij deze patiënten een suppletie met biotine, oraal, op te starten als het resultaat van de enzymactiviteit bekend is.

## **Argumenten voor bevolkingsonderzoek**

De diagnose op basis van de klinische verschijnselen is laattijdig en blijft meestal in gebreke.

Tandem MS biedt geen alternatief voor de vroegtijdige opsporing van deze stofwisselingsziekte, daar de accumulatie van afwijkende metabolieten in bloed laat in het ziekteproces optreedt. Organische zuren in urine en vooral cerebrospinaal vocht geven afwijkingen van multiple carboxylase deficiëntie bij een patiënt met klinische symptomen en tekens: de diagnose is meestal te laat gesteld en de behandeling kan de neurologische schade vaak niet meer corrigeren (doofheid en blindheid).

De screening is efficiënt en goedkoop. Er is aanvullende diagnostiek beschikbaar. De behandeling door suppletie met vrije biotine voorkomt het ontwikkelen van ziekteverschijnselen en biochemische afwijkingen.

## **Genetica:**

Biotinidase deficiëntie is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).

//

## 1.2 HOLOCARBOXYLASE SYNTETHASE DEFICIËNTIE (VANAF 2023)

**Voorkomen in onze populatie**

**Verloop van de ziekte**

**Opsporing en diagnostiek**

**Behandeling en opvolging**

**Argumenten voor bevolkingsonderzoek**

**Genetica:**





Wanneer de biotinidase activiteit in het controle-bloedkaartje eveneens afwijkend is, wordt de behandelend arts gecontacteerd voor de dringende afname van een serumstaal en het instellen van de behandeling. De biotinidase enzymactiviteit wordt gemeten in serum ter bevestiging van het afwijkend screeningsresultaat en laat een indeling in ernstige deficiëntie, matig-ernstige deficiëntie en dragerschap toe. Een patiëntje met een bevestigde biotinidase deficiëntie wordt verwezen naar een expertisecentrum Centrum voor Erfelijke Metabole Aandoeningen (CEMA).



## 2.2 HOLOCARBOXYLASE SYNTETHASE DEFICIËNTIE (VANAF 2023)

**Methode**

**Validatie**

**Controle-onderzoek na afwijkend resultaat**

