



BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN - STOORNISSEN VAN DE VETZUUROXIDATIE

www.aangeborenaandoeningen.be

24.03.2022

Over dit draaiboek

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

- Middellange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD)
- Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD)
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1)

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.

Inhoudsopgave

1.	Korte beschrijving ziektebeeld, diagnostiek en behandeling.....	3
1.1	Middellange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie of MCADD.....	3
1.2	Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD).....	5
1.3	Carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiëntie (wordt opgespoord vanaf maart 2022)....	7
2.	Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat.....	9
2.1	MCADD, MADD en CPT1 deficiëntie.....	9



1. Korte beschrijving ziektebeeld, diagnostiek en behandeling

1.1 Middellange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie of MCADD

Voorkomen in onze populatie

MCADD is de meest voorkomende stoornis van de mitochondriale vetzuuroxidatie in tal van populaties, inclusief Vlaanderen, met een prevalentie van 0,72:10.000 pasgeborenen of 4-5/jaar.

Verloop van de ziekte

De klinische verschijnselen zijn in het algemeen vrij mild met echter potentieel gevaar voor decompensatie tijdens toestanden van stress (langdurig nuchter blijven, infectie, operatieve ingreep,...) met ontwikkelen van ernstige hypoglycemie en plotse dood. Deze decompensatie wordt gekenmerkt door progressief toenemende sufheid, braken, evolutie naar coma en acute hartstilstand (*Reye-like syndrome*). Het gevaar van decompensatie neemt af met de leeftijd.

De natuurlijke evolutie van deze stofwisselingsziekte wordt gunstig beïnvloed door een vroegtijdige diagnose door middel van de neonatale opsporing. Door deze vroegtijdige diagnose wordt het risico op plotse dood sterk verminderd en worden de neurologische restletsels (epilepsie, verlamningsverschijnselen, gedragsstoornissen, ontwikkelingsstoornissen) na decompensatie gehalveerd.

Opsporing en diagnostiek

Voor de neonatale opsporing wordt het profiel van acylcarnitines op gedroogd bloed onderzocht. Het profiel in geval van MCADD kenmerkt zich door de sterk verhoogde aanwezigheid van octanoyl-carnitine (C8), in associatie met C10:1, C6 en C10 acylcarnitines. De techniek die hiervoor aangewend wordt, is de tandem MS.

De stofwisselingsziekte kan bevestigd worden door DNA analyse, eventueel aangevuld door organische zuren analyse in de urine en enzymdiagnostiek in lymfocyten.

Behandeling en opvolging

De behandeling bestaat uit frequente, gespreide voedingen met introductie van trage koolhydraten. Nuchter blijven dient steeds voorkomen te worden.

L-carnitine kan secundair deficiënt zijn bij deze patiënten en dient aangevuld te worden. Sommige patiënten blijven eveneens als volwassene perorale L-carnitine suppletie nodig hebben.

Opvolging: deze kinderen dienen in de eerste 5-7 levensjaren goed opgevolgd te worden om decompensatie te voorkomen of snel op te vangen. Dit kan door de huisarts in samenwerking met een gespecialiseerd centrum. Bij dreigende decompensatie als gevolg van braken of voedselweigering zal de huisarts en/of de kinderarts het kind snel doorverwijzen naar een ziekenhuis voor een glucose-infuus.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Kinderen met MCADD, zolang zij niet aan stress blootgesteld zijn, zijn volledig asymptomatisch. De eerste ziekte-episode kenmerkt zich door een acute decompensatie waardoor hoog risico bestaat op



overlijden of irreversibele neurologische schade. Omwille van het plots optreden van de ernstige symptomen is preventie van een acute decompensatie heel belangrijk.

MCADD is de meest frequent voorkomende aangeboren stoornis in het vetzuurmetabolisme en 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. Het vroegtijdig instellen van de preventieve maatregelen voorkomt vroegtijdig overlijden en neurologische restverschijnselen als gevolg van hypoglycemie.

Genetica

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



1.2 Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD)

Prevalentie in onze populatie

De prevalentie is 0,02:10.000 pasgeborenen of 1 per 8 jaar.

Verloop van de ziekte

Men onderscheidt tenminste twee types bij MADD: een ernstige en een milde type. Bij MADD zijn er meerdere enzymen die niet goed werken. Dit komt omdat een hulpfactor die al deze enzymen gemeenschappelijk hebben, niet werkt. Niet alleen de vetzurenverbranding is volledig verstoord, maar ook de afbraak van verschillende aminozuren: valine, isoleucine, leucine, lysine en tryptofaan.

De ernst van de ziekte hangt af van de mate waarin de hulpfactor riboflavine nog werkzaam is. Bij het ernstige type zijn de klachten al kort na de geboorte aanwezig. Ook worden bij dit type soms aangeboren afwijkingen gevonden (hersenafwijkingen, nierafwijkingen, hartafwijkingen). Deze patiënten overlijden meestal op zeer jonge leeftijd. Bij het milde type kunnen de eerste ziekteverschijnselen na weken, maanden of zelfs jaren optreden. Deze verschijnselen zijn o.a. episodische hypoglycemie, Reye-like syndroom, spierzwakte en cardiomyopathie.

Omdat er bij MADD niet voldoende energie gemaakt kan worden uit de verbranding van vetten, komen patiënten met deze ziekte in de problemen als het lichaam behoefte heeft aan extra energie, dus bij langer vasten en bij ziekte. Het gaat zowel om acute problemen als om problemen die na langere tijd optreden.

Dat leidt tot verschijnselen van lage bloedsuiker (hypoglycemie): bleekheid, zweterig aanvoelen en sufheid overgaand in coma. Als er niet snel glucose wordt toegediend, kan de patiënt overlijden.

Omdat het lichaam niet in staat is om vetten normaal af te breken, komen er veel zure afbraakstoffen in het bloed. Daardoor treedt verzuring van het bloed (acidose) op. Dit zien we aan een diepe, versnelde ademhaling en braken.

Opsporen en diagnostiek

Voor de neonatale opsporing wordt het profiel van acylcarnitines op gedroogd bloed onderzocht. Het profiel in geval van MADD kenmerkt zich door de sterk verhoogde aanwezigheid van C4 tot C18 acylcarnitines en van C5 (isovalerylcarnitine) en/of C5-DC (glutarylcarnitine) in stabiele omstandigheden in de neonatale periode en tijdens decompensatie op latere leeftijd. De techniek die hiervoor aangewend wordt, is de tandem MS.

De diagnose kan ook gesteld worden op het profiel van de organische zuren in de urine. In plasma aminozuren kan sarcosine (lysine metabolisme) verhoogd zijn. Bevestiging van de diagnose gebeurt aan de hand van enzymdiagnostiek in fibroblasten en/ of DNA analyse.

Behandeling en opvolging

Het belangrijkste doel van de behandeling is ervoor te zorgen dat het bloedglucosegehalte voldoende blijft. Dit betekent dat een patiënt regelmatig moet eten. De voeding moet voldoende koolhydraten (trage koolhydraten) bevatten en niet te veel vet.



Omdat het lichaam bij ziekte behoefte heeft aan extra energie, kan opeens een snelle (levensbedreigende) ontregeling optreden. Omdat patiënten daarbij vaak braken en veel glucose nodig hebben, is vaak een ziekenhuisopname nodig met toediening van een glucose-infuus. Daarnaast kan geprobeerd worden de werking van het defecte enzym te verbeteren met behulp van riboflavine (vitamine B2), meestal efficiënt bij de milde vormen. Ook wordt carnitine gegeven, noodzakelijk voor de mitochondriale vetverbranding.

Opvolging: Deze patiënten worden levenslang opgevolgd in een metabool centrum en volgen de behandelingen als hierboven beschreven

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Bij MADD is het tijdstip van optreden en de ernst van de symptomen zeer variabel. De eerste ziekte-episode wordt veroorzaakt door acute decompensatie met hoog risico op overlijden of irreversibele neurologische schade tot gevolg.^{[1][2]} Omwille van het plotse optreden van de ernstige symptomen is preventie van acute decompensatie belangrijk. MADD 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.^{[1][2]} Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.^{[1][2]} Het vroegtijdig instellen van de preventieve maatregelen voorkomt vroegtijdig overlijden en neurologische restverschijnselen als gevolg van hypoglycemie.

Genetica

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



1.3 Carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiëntie (wordt opgespoord vanaf maart 2022)

Prevalentie in onze populatie

De prevalentie van carnitine palmitoyltransferase type I (CPT I) deficiëntie wordt geschat op < 1:1.000.000 pasgeborenen in Vlaanderen.

Verloop van de ziekte

CPT I is verantwoordelijk voor de eerste stap van de carnitine cyclus. Bij de carnitinecyclus worden vetzuren met lange keten eerst gebonden aan carnitine door CPT I. Vervolgens wordt het vetzuur in de tweede stap getransporteerd over de binnenste mitochondriale membraan naar de mitochondriale matrix. In de matrix wordt het vetzuur in de derde stap losgemaakt van carnitine en gekoppeld aan coenzyme A waarna het geoxideerd kan worden en zo energie levert aan de cel. Met de afbraakproducten van vetzuren kunnen in de lever ook ketonlichamen gemaakt worden. Ketonlichamen kunnen in delen van het lichaam die geen vetzuren afbreken, zoals de hersenen, gebruikt worden als alternatieve energiebron voor glucose.

CPT I deficiëntie wordt veroorzaakt door een genetisch defect in het *CPT1A* gen. Hierdoor werkt de carnitinecyclus niet goed en kunnen lange keten vetzuren niet goed gebruikt worden als energiebron. Dit veroorzaakt vooral problemen bij periodes van ziekte of vasten, situaties die bij een normaal metabolisme aanleiding geven tot afbraak van vetten als alternatieve energiebron voor glucose. De klinische verschijnselen treden meestal op voor de leeftijd van 2 jaar.

De ziekte uit zich in omstandigheden van infectie of vasten door een hypoglycemie zonder ketose, geassocieerd aan leverdysfunctie en soms ook gestegen spierenzymen, nierproblemen, hartproblemen en hyperammoniëmie. Hierbij is er risico op hersenbeschadiging met intellectuele en motorische handicap en zelfs overlijden als mogelijk gevolg. In sommige gevallen ontwikkelt het kind door leverfalen een hepatische encefalopathie of Reye-like syndroom.

Deze ziekte kan aanleiding geven tot overlijden of irreversibele hersenschade tijdens de eerste decompensatie.

Vroegtijdige diagnose door neonatale screening en behandeling voorkomt alle gevolgen van de ziekte.

Opsporen en diagnostiek

Neonatale screening gebeurt d.m.v. tandem massaspectrometrie. ESI-MSMS wordt sinds 2007 in de neonatale screening in Vlaanderen aangewend voor de opsporing van de aminozurenafwijkingen PKU en MSUD, de organische acidemieën MMA/PA-IVA en GA1 en de mitochondriale vetzurenoxidatiestoornissen MCADD en MADD.

Opsporen van CPT I deficiëntie gebeurt via vaststellen van een afwijkend acylcarnitine-profiel in het gedroogd bloedstaal (verhoogd C0 of vrij carnitine en een verhoogde ratio van C0/C16+C18). C0 wordt bij elke analyse meegenomen als kwaliteitsparameter bij de screening via ESI-MSMS. De ratio C0/C16+C18 is een specifieke parameter voor de opsporing van CPT I deficiëntie.



De definitieve diagnose wordt gesteld en bevestigd door enzymdiagnostiek op lymfocyten of fibroblasten en/of mutatie-analyse van het CPT1A-gen. Enzymdiagnostiek op fibroblasten is aangewezen bij onduidelijke resultaten van mutatie-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), waar een multidisciplinaire aanpak mogelijk is met o.a. gespecialiseerde diëtisten.

De behandeling van CPT-1A berust hoofdzakelijk op de preventie van katabolisme bij ziekte door snel aanleggen van een glucose-infuus, vergelijkbaar met het beleid bij MCADD. De prognose is goed wanneer decompensaties zo vermeden worden.

Regelmatige voedselinname is gewenst. Periodes van vasten moeten vermeden worden. Nachtelijke sondevoeding en inname van maïszetmeel voor het slapengaan kunnen nodig zijn.

Verder berusten preventieve maatregelen op het volgen van een dieet (beperken van lange keten vetzuren en suppletie door middel van middellange keten vetzuren).

In acute situaties wordt een hoge dosis glucose toegediend via infuus. Indien nodig wordt insuline toegediend.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Vroege opsporing van CPT I deficiëntie voorkomt decompensatie en de gevolgen daarvan door preventieve maatregelen mogelijk te maken (te vergelijken met MCADD). 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

CPT I deficiëntie wordt veroorzaakt door mutaties in het *CPT1A* gen. Het betreft 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 MCADD, MADD en CPT1 deficiëntie

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 draaiboek stoornissen van het aminozuurmetabolisme).

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)
MCADD	C8, C10:1, C6 en C10
MADD	C4-C18, C5, C5-DC
CPT1 deficiëntie	C0/C16+C18 ratio en verhoging van C0

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. Bij de opsporing van CPT I deficiëntie wordt voor de ratio C0/C16+C18 de P99,999 gebruikt als afkapgrens en voor C0 de P99,9. De absolute waarden die met deze afkapgrenzen overeenkomen zijn labo-afhankelijk. 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](#) (CDC) in de Verenigde Staten, eventueel NEQAS en het ERNDIM.

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 (hoe hoger de concentratie, hoe ernstiger) en de mogelijke aanwezigheid van een patroon bij MCAD (C8-, C6-, C10:1-carnitine en C8/C2) en MADD (C8-, C5DC- en C10-carnitine; met secundair C4-, C5-, C5DC, C16- en C14:1-carnitine) 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 na telefonische contactname met de verantwoordelijke kinderarts. Indien de afwijking mild is, kan de procedure volstaan met het vragen van een nieuw bloedkaartje.

Afwijkende resultaten van de acylcarnitines 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 of een plasmastaal in het kader van verdere diagnostiek.

Indien een MCADD acylcarnitine profiel wordt gevonden, wordt, naast analyse van organische zuren in urine, moleculair genetisch onderzoek in het kader van verdere diagnostiek aanbevolen.

De diagnostiek en behandeling van deze stofwisselingsziekten gebeurt in een Gespecialiseerd Centrum voor monogenische erfelijke metabole aandoeningen (zie bijlage 3 van het algemeen draaiboek).

