



BEVOLKINGS  
ONDERZOEK  
AANGEBOREN  
AANDOENINGEN

Draaiboek

# BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN - STOORNISSEN VAN HET AMINOZUURMETABOLISME

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

23.05.2022

AGENTSCHAP  
ZORG &  
GEZONDHEID



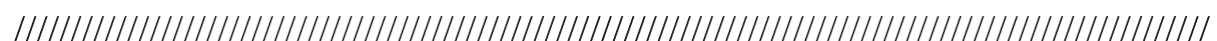
**Vlaanderen**  
is zorgzaam en  
gezond samenleven

## Over dit draaiboek

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

- Fenyketonurie (PKU) of hyperfenylalaninemie
- Maple Syrup Urine Disease (MSUD)
- Tyrosinemie type I (wordt opgespoord vanaf maart 2022)
- Tyrosinemie type II (wordt opgespoord vanaf maart 2022)
- Homocystinurie (wordt opgespoord vanaf 2023)
- Methylmalonacidemie (MMA)
- Propionacidemie (PA)
- Isovaleriaan acidemie (IVA)
- Glutaaracidemie type 1 (GA1)

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

<b>1</b>	<b>Korte beschrijving ziektebeeld en behandeling .....</b>	<b>4</b>
1.1	Fenylketonurie (PKU) of hyperfenylalaninemie .....	4
1.2	Maple Syrup Urine Disease (MSUD) .....	6
1.3	Tyrosinemie type I (wordt opgespoord vanaf maart 2022) .....	9
1.4	Tyrosinemie type II (wordt opgespoord vanaf maart 2022) .....	11
1.5	Homocystinurie (wordt opgespoord vanaf 2023).....	13
1.6	Methylmalonacidemie (MMA).....	16
1.7	Propionacidemie (PA).....	19
1.8	Isovaleriaan acidemie (IVA).....	21
1.9	Glutaaracidemie type 1 (GA1) .....	23
<b>2.</b>	<b>Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat .....</b>	<b>25</b>
2.1	Fenylketonurie of hyperfenylalaninemie .....	25
2.2	Isovaleriaanacidemie, proprionacidemie, methylmalonacidemie, maple syrup urine disease, glutaaracidemie type 1 .....	27
2.3	Tyrosinemie type .....	29
2.4	Tyrosinemie type II.....	31
2.5	Homocystinurie .....	32
<b>3.</b>	<b>Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum .....</b>	<b>33</b>







## 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 enzym vertakte keten 2-ketozuur dehydrogenase. Dit leidt tot te hoge concentraties van leucine, isoleucine, valine en de overeenkomende ketozuren in alle weefsels en lichaamsvuchten.

Het aminozuur leucine is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de meeste schade ter hoogte van het centrale zenuwstelsel bij deze patiënten. Een karakteristieke metabooliet 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-ketoisocapronzuur. 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**

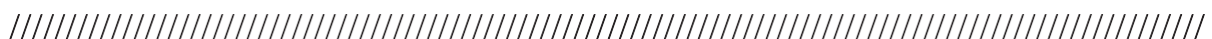
Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak mogelijk is met o.a. gespecialiseerde diëtisten.

### *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.

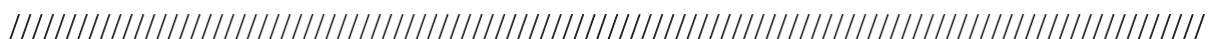
Het snel kunnen ingrijpen in de acute encephalopathie van de pasgeborene heeft een invloed op de latere ontwikkeling van neuropsychiatrische aandoeningen, o.a. angststoornissen en depressie.

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 fumarylacetoacetaat deels omgezet naar succinylaceton, dat in het bloed terechtkomt 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 porphyrie 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 nitisinone, 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***

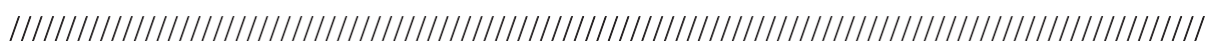
Door de diagnose van Tyr I te stellen en vervolgens de behandeling te starten binnen twee weken na de geboorte, wordt de prognose duidelijk beter. Zonder neonatale screening wordt de diagnose pas gesteld bij acuut leverfalen of ingestelde levercirrose, wat deze kinderen blootstelt aan een belangrijk 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).





## **Opsporing en diagnostiek**

Het screeningsalgoritme bestaat uit een tweestapsprocedure. In first tier wordt de ratio methionine/fenylalanine gemeten. Als deze afwijkend is wordt in second tier totaal homocysteïne bepaald op hetzelfde bloedkaartje. Bloedkaartjes met een verhoogde second tier analyse van homocysteïne krijgen een afwijkend screeningsresultaat en een rapport met vraag tot recall wordt verstuurd naar de behandelend kinderarts.

Bevestiging van de diagnose gebeurt via bevestiging van een duidelijk gestegen homocysteïne in plasma. Daarnaast is bij analyse van aminozuren in plasma methionine meestal verhoogd en cysteïne meestal verlaagd. Analyse van aminozuren in urine toont een duidelijk gestegen homocysteïne en methionine, naast een laag cystathionine en cystine. Enzymdiagnostiek kan gebeuren in fibroblasten, maar vaak wordt tegenwoordig ter bevestiging na het onderzoek van bovenstaande metabolieten dadelijk moleculair genetisch onderzoek naar het CBS-gen op chromosoom 2 verricht.

## **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 is in België beschikbaar en wordt terugbetaald (mits inschrijving in één van de referentiecentra).

Het doel van de behandeling is om het plasma totaal homocysteïne te verlagen: liefst normalisatie (< 12  $\mu\text{mol/L}$ ) of zo laag mogelijk (+/-60  $\mu\text{mol/L}$ ).

Eerst wordt het effect van vitamine B6 nagegaan volgens een gestandaardiseerd protocol (Morris AA et al. J Inher Metab Dis. 2017;40:49-74): meestal in een dosis van 50-100 mg per dag; soms op te drijven tot een dosis van maximum (opgepast voor neuropathie) 500 mg per dag per os (in associatie met foliumzuur 10-15 mg/dag per os.). Vitamine B6 responsieve patiënten kunnen zelfs een effect hebben van een zeer lage dosis zoals aangetroffen in multivitaminen-preparaten.

De patiënten met vitamine B6 non-responsieve vormen worden op een methionine-arm/cysteïne-rijk dieet gezet (beperking van de natuurlijke eiwitten aangevuld met specifieke aminozurenmengsels). In de praktijk kan een niet-aangerijkte sojamelk gebruikt worden.

Het dieet is, zeker bij latere diagnose, lastig vol te houden en kan meestal de biochemische afwijkingen niet corrigeren. Daarom wordt betaine per os toegediend (maximale dosis 150 mg/kg/dag) dat een alternatieve remethylering van homocysteïne tot methionine bewerkstelligt. L-cysteïne is een essentieel aminozuur voor deze patiënten en moet meestal gesuppleerd (tot 200 mg/kg/dag) worden. Bij pasgeborenen opgespoord via de neonatale screening kan wel een dieet beperkt in natuurlijke eiwitten en aangevuld met een specifiek aminozurenmengsel opgestart worden, wat eveneens een gunstig effect op de homocysteïne-spiegel kan hebben. Belangrijk is om het dieet op te starten bij de jonge zuigeling (vooraleer belangrijke smaakvoorkeuren ontwikkeld zijn).

Vitamines (pyridoxine, folaat, vit B12 e.a.) en mineralen worden toegediend naargelang de behoeften.

Preventief aspirine of andere anti-thrombotische medicatie geven heeft geen bewezen nut.

Bij vasculaire complicaties heeft aspirine wel een bewezen rol (100 mg/dag).

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

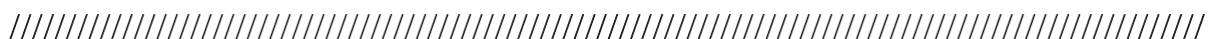
Op te volgen tijdens behandeling: plasma totaal homocysteïne, serum methionine (< 600 µmol/L) en serum+rode bloedcellen folaat (hoge doses pyridoxine) om de 2-3 maanden (frequenter bij slechte controles). Stollingsonderzoek (APTT, PT, fibrinogeen, trombocytenaggregatie, proteïnes S en C, factor V Leiden, ...) dringt zich op bij begin van de therapie en vervolgens om de 6 maanden (APTT, PT, fibrinogeen, trombocytenfuncties). Elk jaar wordt een consult oogheelkunde en serum/aminozurenchromatografie (indien eiwitbeperkt dieet) aangevraagd. Verdere neurologische en andere investigaties op indicatie.

### ***Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening***

Alhoewel het een ultra-zeldzame ziekte betreft, is een behandeling voorhanden die efficiënt de progressie afremt en ernstige complicaties kan voorkomen. De diagnose op basis van de kliniek komt steeds te laat met irreversibele mentale retardatie, oogafwijkingen, skeletafwijkingen tot gevolg. De diagnose wordt nog vaak gesteld op basis van levensbedreigende complicaties, namelijk een thrombo-embolie en cerebrovasculair accident.

### ***Genetica***

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



## 1.6 Methylmalonacidemie (MMA)

### **Voorkomen in onze populatie**

De prevalentie van methylmalonacidemie is 0,32:10.000 pasgeborenen of ongeveer 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.

Bij de afbraak van valine en isoleucine, twee aminozuren met vertakte keten, wordt propionyl-CoA gevormd. Propionyl-CoA is ook een afbraakproduct van het metabolisme van threonine, methionine, vetzuren met oneven ketenlengte en cholesterol. De verdere verwerking van propionyl-CoA omvat verschillende stappen, waaronder de omzetting van methylmalonyl-CoA naar succinyl-CoA. Deze stap wordt uitgevoerd door het enzyme methylmalonyl-CoA mutase (MUT). Dit enzyme werkt niet goed bij methylmalonacidemie wat leidt tot een accumulatie van methylmalonzuur in het lichaam. Methylmalonyl-CoA mutase heeft adenosyl-cobalamine, een verwerkte vorm van vitamine B12, nodig als cofactor om werkzaam te zijn. Een tekort aan vitamine B12 of bepaalde metabole defecten in de verwerking van vitamine B12 geven daardoor ook aanleiding tot een stijging van methylmalonzuur in het lichaam. Bij een tekort aan vitamine B12 en sommige van de metabole defecten in de verwerking van vitamine B12 is homocysteïne ook gestegen, omdat methylcobalamine, een andere verwerkte vorm van vitamine B12, nodig is als cofactor bij de omzetting van homocysteïne naar methionine.

### *Ernstige neonatale vorm:*

Pasgeborenen met methylmalonacidemie zijn normaal bij de geboorte. Klachten treden meestal op na een symptoomvrij interval, variërend van enkele uren tot enkele weken na de geboorte.

Symptomen zijn o.a. voedingsproblemen, lethargie, dehydratie, hypotonie, myoclonieën, neurovegetatieve dysregulatie, cerebraal oedeem, coma en multi-orgaanfalen. Zonder behandeling leidt dit tot overlijden. Bij deze patiënten is er een metabole acidose in combinatie met een gestegen ammoniak en verhoogde ketonlichamen in de urine.

### *Intermitterende of late onset vorm:*

Klachten van intermitterende episodes van metabole onregeling met ketoacidose en hyperammoniëmie treden op vanaf de leeftijd van enkele maanden tot in volwassenheid. Deze episodes worden vaak uitgelokt door katabolisme bij ziekte en vasten, of door overmatige eiwitname.

Symptomen: periodieke aanvallen van anorexie, hypotonie, lethargie, ataxie, focale neurologische afwijkingen, stupor, coma, Reye like syndroom, pancreatitis en osteoporosis, evenals matige hepatomegalie en leverdisfunctie.





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.

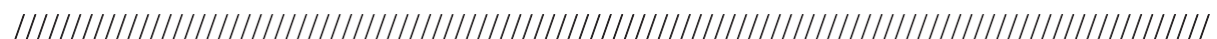
Daarnaast worden ook supplementen, onder andere L-carnitine, gegeven.

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

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

### **Argumenten voor bevolkingsonderzoek**

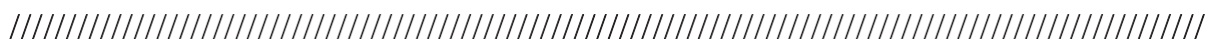
Onbehandeld leidt MMA tot een ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, treden frequent motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen op. De eerste symptomen worden pas enkele dagen tot weken na de geboorte gezien. MMA is een voldoende belangrijk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







## 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 enzym 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 geïsoleerd neutropenie en thrombocytopenie, 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 vetzuuroxidatiedefecten.

### ***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 moleculair genetisch onderzoek.

### ***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.

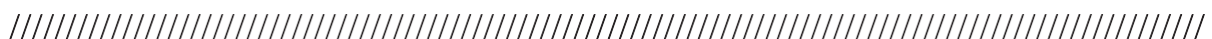
Door het versterken van alternatieve metabole wegen kunnen toxische afbraakproducten sneller verwijderd worden. Zo laat therapie met supplementen van L-carnitine en eventueel glycine een effectievere eliminatie van isovaleriaanzuur toe.

### **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).



## 1.9 Glutaaracidemie type 1 (GA1)

### ***Voorkomen in onze populatie***

De prevalentie van glutaaracidemie type 1 is 0,02:10.000 pasgeborenen of ongeveer 1/8 jaar in Vlaanderen.

### ***Verloop van de ziekte***

Glutaaracidemie type 1 wordt veroorzaakt door een defecte werking van het enzym glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH), werkzaam in het metabolisme van de aminozuren lysine, hydroxylysine en tryptofaan.

Glutaarzuur en 3-hydroxyglutaarzuur zijn neurotoxische metabolieten, die accumuleren in de weefsels en lichaamsvochten van de patiënten met deze stofwisselingsziekte. Vooral de hersenen (striatum) zijn kwetsbaar voor deze toxische metabolieten, maar ook de nieren kunnen op lange termijn aangetast worden.

Het eerste teken is meestal het optreden van macrocefalie. Verder ontwikkelt het kind zich normaal tot het ogenblik dat een acute crisis ontstaat, uitgelokt door een katabole toestand (stress) ter gelegenheid van een infectie, vaccinatie, koorts, uitdroging en/of braken. Een minderheid van de patiënten heeft vanaf de geboorte een beeld van progressieve dystonie zonder duidelijke encefalopathische crisis. Neuroradiologisch zijn er reeds vroegtijdig afwijkingen te vinden op een MRI van de hersenen, namelijk frontale en/of temporale atrofie of hypoplasie, vergrote ventrikels en vertraagde myelinisatie.

Een vroegtijdige behandeling kan een encefalopathische crisis vermijden, waardoor een goede motorische en mentale ontwikkeling mogelijk is. Een acute encefalopathische crisis leidt tot striatale degeneratie met irreversibele necrose van de basale ganglia. Dit leidt tot blijvende dystonie, die meestal uitgesproken is. De meeste patiënten zijn rolstoelgebonden. Aantasting van de coördinatie van de mond- en gelaatsspieren geeft aanleiding tot voedings- en slikstoornissen en ernstige spraakstoornissen.

### ***Opsporing en diagnostiek***

Neonatale opsporing voor GA1 gebeurt aan de hand van een kwantitatieve bepaling van glutarylcarnitine (C5-DC) met tandem MS op gedroogd bloed.

Vals-positieven kunnen optreden als gevolg van ernstige ondervoeding, nierinsufficiëntie of intestinale problemen, namelijk bij een ernstige intestinale obstructie.

Vals-negatieven zijn mogelijk doordat een deel van de patiënten met GA1 slechts inconsistente en lichte verhogingen hebben van glutaarzuur in bloed en urine (low excretors).

Verdere diagnostiek gebeurt door analyse van organische zuren (GC-MS) in urine en confirmatie van afwijkingen in het GCDH gen.





### **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.

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 eiwitname versoepeld worden. Levenslange suppletie met L-carnitine is noodzakelijk.

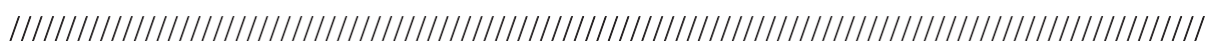
### **Argumenten voor bevolkingsonderzoek**

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 Fenyلكetonurie 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 isotopenstandaard.

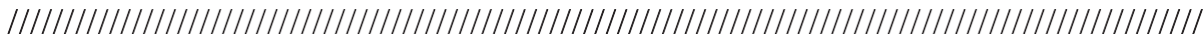
De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay, intra-day en inter-day variatie bedragen respectievelijk minder dan 10% voor fenylalanine en tyrosine.

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.

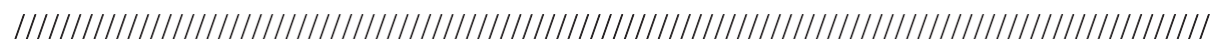


### Controle-onderzoek na afwijkend resultaat

- Bij een resultaat tussen  $> 2,5$  mg/dl ( $150 \mu\text{mol/l}$ ) en  $< 6$  mg/dl ( $360 \mu\text{mol/l}$ ) wordt een controle bloedkaartje via de post aangevraagd.
- Een resultaat tussen  $6$  mg/dl ( $360 \mu\text{mol/l}$ ) en  $8$  mg/dl ( $480 \mu\text{mol/l}$ ) 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 ( $480 \mu\text{mol/l}$ ) 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 $> 150 - < 360$ $\mu\text{mol/l}$	Afwijkend	Controle-bloedkaartje
$> 6 - < 8$ mg/dl $> 360 - < 480$ $\mu\text{mol/l}$	Afwijkend	Dringende controle op bloedkaartje en kwantitatieve aminozurenanalyse op plasma
$> 8$ mg/dl $> 480$ $\mu\text{mol/l}$	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).





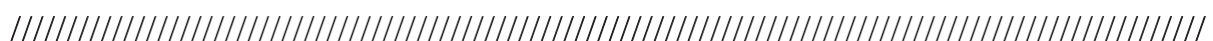
De beperkingen van deze techniek bevinden zich voornamelijk op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

### ***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 accurateheid 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.

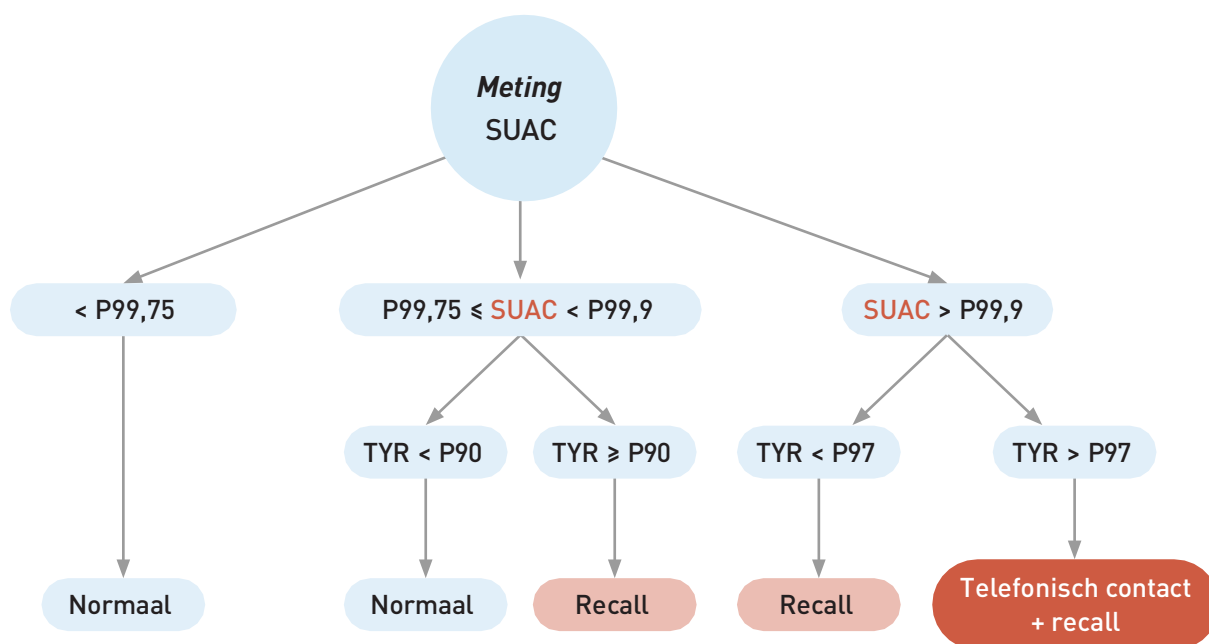
De beperkingen van deze techniek bevinden zich voornamelijk op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

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.



## 2.4 Tyrosinemie type II

### **Methode**

De opsporing gebeurt door bepaling van de ratio ((Iso-)Leucine+Valine)/(Phenylalanine +Tyrosine) gecombineerd met de ratio Phenylalanine/Tyrosine. De metabolieten die gebruikt worden voor deze ratio's worden reeds gemeten op het bloedkaartje voor de neonatale screening naar PKU en MSUD. 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 gelijk.

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 de ratio ((Iso-)Leucine+Valine)/(Phenylalanine+Tyrosine de P0,02 gebruikt als ondergrens en voor de ratio Phenylalanine/Tyrosine de P0,01177. Deze afkapgrenzen liggen in de lijn van internationaal gerapporteerde waarden. De accurateheid 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 validatie is analoog aan punt 2.1 en punt 2.2. De metabolieten die gebruikt worden voor de ratio worden reeds gemeten voor de screening naar PKU en MSUD.

De sensitiviteit van de methode bedraagt 99% en de specificiteit 99,989%.

### **Controle onderzoek na afwijkend resultaat**

In geval beide ratio's afwijkend zijn wordt het afwijkend resultaat doorgegeven met de vraag voor een controlestaal van het bloedkaartje. Indien dit tweede bloedkaartje ook afwijkend is wordt aangeraden de pasgeborene te verwijzen naar een Gespecialiseerd Centrum voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten.



## 2.5 Homocystinurie

### **Method**

Het screeningsalgoritme bestaat uit een tweestapsprocedure. Bij de first tier wordt de ratio methionine/fenylalanine gemeten. 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 gelijk. Bloedkaartjes met een initieel verhoogde methionine/fenylalanine ratio worden hertest. De kaartjes die na hertest normaliseren worden als normaal geklasseerd.

In bloedkaartjes met een blijvend verhoogde first tier analyse wordt vervolgens totaal homocysteïne bepaald. Dit is de tweede stap of second tier analyse. Homocysteïne wordt gemeten met liquid chromatography- tandem MS (LC-MS/MS). Bloedkaartjes waarbij de second tier analyse van homocysteïne afwijkend is krijgen een afwijkend screeningsresultaat. Een rapport met vraag tot recall wordt aangemaakt en verstuurd naar de behandelend kinderarts. Kaartjes met een normale second tier analyse worden als normaal geklasseerd.

### **Validatie**

Beide screeningslaboratoria zijn geaccrediteerd voor bepaling van fenylalanine en methionine, evenals voor de meting van homocysteïne in bloedkaartjes.

Het voorgestelde screeningsinstrument werd uitgebreid getest in lopende neonatale screeningsprogramma's voor homocystinurie waaronder in Duitsland. Daarenboven werden relevante afkapwaarden voor zowel de first tier als second tier analyse gevalideerd aan de hand van alternatieve screeningsstrategieën (homocysteïne en moleculaire analyse als first tier). Op basis van retrospectief onderzoek werden relevante afkapwaarden voor methionine/fenylalanine ratio gedefinieerd van P89 en homocysteïne als second tier van P99.2.

Aan de hand van deze afkapwaarden werden alle patiënten geïdentificeerd. In oudere screeningsstudies (Ierland) werd gesteld dat tot 16% van de vitamine B6-responsieve vormen kan gemist worden (vals-negatief). Dit is met de huidige technieken en het voorgesteld screeningsalgoritme minder waarschijnlijk (Gramer (2017), Keller (2022)).

### **Controle onderzoek na afwijkend resultaat**

In de urine wordt in de aminozurenanalyse een zeer hoge concentratie van homocystine en methionine teruggevonden, naast een laag cystathionine en cystine. Serum aminozuren toont een verhoogd methionine en laag cysteïne. Het totaal plasma homocysteïne is sterk verhoogd tot 200-400 μmol/L (referentiewaarde < 12 μmol/L nuchter).

De enzymdiagnostiek gebeurt op fibroblasten (Zürich-Zwitserland).

Moleculair genetisch onderzoek laat toe de diagnose te bevestigen: CBS-gen op chromosoom 2. Er zijn >150 mutaties gekend, meestal uniek binnen een familie.





### 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.

