



BEVOLKINGS
ONDERZOEK
AANGEBOREN
AANDOENINGEN

Draaiboek

BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN - STOORNISSEN VAN HET BIOTINE METABOLISME

www.aangeborenaandoeningen.be

26.06.2023



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

Over dit draaiboek

ZORIG

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:

- Biotidinase deficiëntie
- Holocarboxylase syntethase deficiëntie

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 en behandeling.....	4
1.1	BIOTIDINASE DEFICIËNTIE	4
1.2	HOLOCARBOXYLASE SYNTETHASE DEFICIËNTIE.....	6
2	Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat	8
2.1	BIOTIDINASE DEFICIËNTIE	8
2.2	HOLOCARBOXYLASE SYNTETHASE DEFICIËNTIE	10
3	Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum.....	11



Opsporing en diagnostiek

Voor de screening op biotinidase deficiëntie wordt de enzymatische activiteit van biotinidase zelf op gedroogd bloed bepaald met colorimetrische of fluorimetrische detectie. Tandem MS voor de opsporing van afwijkende metabolieten biedt geen alternatief voor de vroegtijdige opsporing van deze stofwisselingsziekte, daar de accumulatie van afwijkende metabolieten in bloed laat in het ziekteproces optreedt. De afkapgrens werd in elk labo bepaald op minder dan 10% van de gemiddelde enzymactiviteit in de gescreende populatie.

Aanvullende onderzoeken

Een afwijkend screeningresultaat moet bevestigd worden door kwantitatieve bepaling van de enzymatische activiteit 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. Bij 10-30% resterende enzymactiviteit spreekt men van een partiële deficiëntie. De mutaties in het BTM-gen kunnen opgespoord worden met moleculair genetische technieken.

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 van bilirubine en vrije vetzuren; lage biotinidase activiteit is ook beschreven bij onbehandelde stofwisselingsziekten omdat een algemene ziektoestand aanleiding kan geven tot een lagere enzymactiviteit.

Behandeling en opvolging

Ernstige biotinidase deficiënt wordt efficiënt behandeld met levenslange suppletie met vrije biotine aan een dosis van 10 mg/dag. Bij vroegtijdige behandeling treden nooit ziekteverschijnselen op indien de suppletie van biotine nauwgezet wordt toegepast. Stoppen van de suppletie leidt op elke leeftijd tot het optreden van dermatologische en neurologische symptomen en tekens, meestal na enkele weken tot 1 maand.

Kinderen met partiële deficiënties hebben ook een hoog risico om neurologische symptomen te ontwikkelen op sterk variabele leeftijd, vaak uitgelokt door banale infecties. Aangezien deze groep ook een risico loopt om ernstige, irreversibele, schade aan het zenuwstelsel te ontwikkelen, wordt aanbevolen om ook bij deze patiënten een orale suppletie met biotine op te starten.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

De diagnose op basis van de klinische verschijnselen is laattijdig en blijft meestal in gebreke. Meestal is er bij diagnose op basis van klinische verschijnselen al irreversibele neurologische en cerebrale schade opgetreden (intellectuele handicap, doofheid, visusstoornissen, ...).

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

Genetica:

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

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

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Holocarboxylase synthetase deficiëntie is een ernstige ziekte, die zonder neonatale screening leidt tot vroegtijdig overlijden tijdens een metabole decompensatie of tot een belangrijke intellectuele en motorische handicap, evenals epilepsie en huidproblemen. De opgelopen cerebrale schade is niet reversibel bij diagnose na optreden van klinische symptomen en daaropvolgend instellen van de behandeling. Neonatale screening voor holocarboxylase synthetase deficiëntie maakt het mogelijk presymptomatisch een diagnose te stellen en te behandelen. Presymptomatische behandeling laat bij vrijwel alle kinderen toe de gevolgen van de ziekte volledig te voorkomen. De behandeling is weinig belastend (inname van vitamine), beschikbaar en terugbetaald in België.

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

Genetica:

Holocarboxylase synthetase deficiëntie 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 BIOTIDINASE DEFICIËNTIE

Methode

De gebruikte methode is een enzymatische reactie met colorimetrisch of fluorimetrische detectie.

Het biotinidase enzym wordt uit de gedroogde bloedspot geëluëerd in een vloeistof waar het biotinidase substraat aanwezig is. Het substraat is een chemische molecule waaraan biotine gebonden is. Het enzym splitst het substraat; de chemische molecule en biotine komen vrij. Ofwel is deze chemische molecule gebonden met een kleurstof, waardoor de detectie colorimetrisch gebeurt, ofwel is de chemische molecule fluorescent, waardoor de detectie fluorimetrisch gebeurt. De intensiteit van de kleur of de fluorescentie is recht evenredig met de biotinidase activiteit van het staal.

De afkapgrens werd in elk labo bepaald op minder dan 10% van de gemiddelde enzymactiviteit in de gescreende populatie. De accuraatheid van de afkapgrenzen wordt geëvalueerd door deelname aan de externe kwaliteitsevaluatie van het CDC.

Validatie

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 kalibratie worden drie verschillende concentraties van biotine gedoseerd. Dit gebeurt op dagdagelijkse basis en binnen elke plaat. De sensitiviteit bedraagt 100 % en de specificiteit 99,94 %.

Vals-positieve resultaten worden vooral gevonden bij prematuren door interferenties met bilirubine en vrije vetzuren naast immaturiteit. Er zijn geen interferenties beschreven met gekende antibiotica, andere medicatie en metabolieten.

Wanneer de bloedspots te hard ingedroogd zijn (bij voorbeeld door warmte), elueert het enzym onvoldoende, wat vals-positieve resultaten kan verklaren. Langdurige transporttijd is eveneens een risico voor vals-positieve resultaten, zeker bij hoge omgevingstemperatuur en vochtigheidsgraad (zomermaanden).

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

Controle-onderzoek na afwijkend resultaat

Biotinidase activiteit onder de afkapgrens, zoals opgesteld door elk screeningslabo, worden als afwijkend beschouwd. Als afkapgrens wordt minder dan 10% van de gemiddelde enzymactiviteit in de populatie genomen, bepaald op een voldoende grote populatie in elk screeningslabo.

Bij een afwijkend resultaat wordt de analyse in eerste instantie herhaald op hetzelfde bloedkaartje. Indien dit tweede resultaat eveneens afwijkend is, wordt een controle-bloedkaartje gevraagd ofwel via briefwisseling of telefonisch.

//

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).



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 multiple carboxylase deficiëntie (veroorzaakt door biotinidase deficiëntie of holocarboxylase deficiëntie), 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.

