

Gezondheidsraad

Stofwisselingsziekten

Achtergronddocument



Gezondheidsraad

Stofwisselingsziekten

Achtergronddocument

Ten geleide

Dit achtergronddocument beschrijft stofwisselingsziekten die zijn overwogen voor opname in de neonatale screening, zoals uiteengezet in het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*.¹¹⁴ Dit achtergronddocument is tot stand gekomen in nauwe samenwerking met de metabool specialisten van Nederland (zie bijlage C van het advies). Elke ziekte wordt kort beschreven, waarna wordt ingegaan op de behandelbaarheid en de screeningsmethode, inclusief noodzakelijke vervolgtesten en eventuele nevenbevindingen.

De ziekten worden ingedeeld in de volgende categorieën (zie hoofdstuk 2, *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*).¹¹⁴

Categorie 1: aandoeningen die in aanmerking komen voor opname

- Neonatale screening voorkomt aanzienlijke, onherstelbare schade en/of levert aanmerkelijke gezondheidswinst op voor het kind
- Er is een testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 2A: aandoeningen die verder moeten worden onderzocht

- Neonatale screening voorkomt aanzienlijke, onherstelbare schade en/of levert aanmerkelijke gezondheidswinst op voor het kind
- Er is (nog) geen testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 2B: aandoeningen die in aanmerking kunnen komen voor opname na een afweging van de voor- en nadelen, inbegrepen doelmatigheid

- Neonatale screening levert gezondheidswinst op
- Er is een testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 3: aandoeningen die niet in aanmerking komen voor opname

- Neonatale screening levert geen gezondheidswinst op
- Er kunnen wel andere voordelen zijn voor de kwaliteit van leven, zoals bekorting van het diagnostisch traject (zonder het voorkomen of beperken van gezondheidsschade).

Stofwisselingsziekten

Achtergronddocument

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. A15/01, Den Haag, 8 april 2015

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Stofwisselingsziekten - Achtergronddocument. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-066-2

Inhoud

Ten geleide 3

-
- 1 Ziekten in categorie 1 9
 - 1.1 Methylmalonacidemie (MMA) 9
 - 1.2 Propionacidemie (PA) 12
 - 1.3 Carnitine acylcarnitine translocase (CACT) deficiëntie 14
 - 1.4 Carnitine Palmitoyltransferase 1 (CPT 1) deficiëntie 16
 - 1.5 Carnitine Palmitoyltransferase 2 (CPT 2) deficiëntie 17
 - 1.6 Mitochondriaal Acetoacetyl-CoA thiolase (MAT) deficiëntie 19
 - 1.7 Organische cation transporter type 2 (OCTN2) deficiëntie 21
 - 1.8 Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I) 22
 - 1.9 X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD) 24
 - 1.10 Guanidinoacetaat methyltransferase (GAMT) deficiëntie 27
 - 2 Ziekten in categorie 2A 31
 - 2.1 Ziekte van Pompe 31
 - 2.2 Cerebrotendineuze Xanthomatosis (CTX) 33
 - 2.3 Phosphoglucomutase 1 (PGM1) deficiëntie 34
 - 2.4 Cystinose 36
 - 2.5 Methyleentetrahydrofolaat reductase (MTHFR) deficiëntie 37
-

3	Ziekten in categorie 2B	39
3.1	Galactokinase (GALK) deficiëntie	39
3.2	Argininosuccinurie, Argininosuccinate lyase deficiëntie (ASL)	41

4	Ziekten in categorie 3	45
4.1	Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD/glutaaracidurie type 2)	45
4.2	Citrulinemie Type 1	47

	Literatuur	49
--	------------	----

Ziekten in categorie 1

1.1 **Methylmalonacidemie (MMA) (OMIM 251000, 608419, 251100, 251110, 277400, 277410)**

1.1.1 *Aard en beloop van de ziekte*

Methylmalonacidurie (MMA) behoort tot de groep van de organische zuursyndromen en kent diverse oorzaken. MMA heeft een autosomaal recessief overervingspatroon. MMA kan worden veroorzaakt door een pathogene mutatie in het MUT gen, wat leidt tot een deficiënte werking van het enzym methylmalonyl-CoA-mutase. Tevens kan MMA veroorzaakt worden door een tekort aan vitamine B12 (cobalamine), een noodzakelijke co-factor van dit enzym. Een vitamine B12 tekort kan ontstaan door onvoldoende intake of opname, erfelijke resorptiestoornissen, maar ook door erfelijke defecten die leiden tot een tekort in de aanmaak van adenosylcobalamine uit vitamine B12 (Cbl A,B,C,D,F). Hoewel de oorzaken zeer verschillend zijn, is de klinische presentatie van alle gelijk.¹

Patiënten met MMA kunnen zich zowel presenteren in de neonatale periode als in de jaren erna. Er kan sprake zijn van een acute presentatie met ernstige metabole ontregeling, maar er bestaan ook een intermitterende en een meer chronische progressieve vorm. Symptomen kunnen bestaan uit verminderd bewustzijn, braken, hypotonie, *failure to thrive*, of dehydratie met vaak een hyperammonieëmie en een ernstige ketoacidose. Op lange termijn kunnen de volgende complicaties ontstaan: voedingsproblemen, ernstige neurologische schade

met bewegingsstoornissen, mentale retardatie, chronisch nierfalen en pancreatitis. Zonder adequate behandeling kan er coma optreden en uiteindelijk de dood.²

1.1.2 Behandelbaarheid

Behandeling bestaat uit farmacologische doses van vitamine B12 (hydroxycobalamine). Dit kan bij een deel van de patiënten een significante verbetering opleveren in de metabole controle en sommige patiënten hebben geen aanvullende behandeling nodig. Voor de patiënten die niet of onvoldoende reageren op vitamine B12 behandeling is een dieet behandeling nodig. De dieetbehandeling is identiek aan die voor patiënten met propionacidemie (PA). Dat wil zeggen een dieet met een sterke beperking van natuurlijk eiwit aangevuld met aminozuurmengsel. Een combinatie van vitamine B12 en dieetbeperking kan de excretie van MMA doen dalen. Het is van te voren niet te voorspellen of er een reactie op vitamine B12 is; niet alle patiënten met een CblA en Cbl B reageren op vitamine B12 (klinische en biochemische verbetering). Sommige patiënten in de MUT groep reageren ook positief op vitamine B12, met name de mut (-) groep.¹ Zie tabel 1 voor de cijfers over overleving van de groep patiënten die niet reageert op B12 toediening; de overleving is 47-60% voor Mut(0) en 40 tot 45 % voor Mut (-).

Tabel 1 Overleving van vitamine B12 niet responsieve vorm:

Studie	Aantal patiënten	Mortaliteit
Matsui e.a. NEJM (1983) ² 308:857	45 (15 mut (0), 5 mut (-))	60% mut (0), 40% mut (-)
Van der Meer e.a., J ped. (1994) ³ 125:903	26 B12 non responseive	53%
Nicolaides e.a., Arch Dis Child (1998) ⁴ 75:508	28 B12 non responsieve	50%
Hörster e.a., Ped. Res (2007) ¹ 62:225	83 (42 mut (0), 11 mut (-))	47% mut (0), 45% mut (-)

Een onderzoek van Dionisi-Vici e.a. vergelijkt patiënten met PA en MMA die werden gediagnosticeerd door klinische symptomen met PA en MMA patiënten die werden gediagnosticeerd door neonatale screening.⁵ Hoewel 50% van de opgespoorde patiënten al symptomatisch was ten tijde van de neonatale screening, werd sneller adequate therapie gestart dan bij de patiënten die niet waren gescreend. De neonatale mortaliteit in de met de hielprik opgespoorde groep was significant lager, ook was de neurologische ontwikkeling beter bij de patiënten gediagnosticeerd bij de neonatale screening. Grote gezondheidswinst is te verwachten voor de groep patiënten die zich na de neonatale periode presenteert (tenminste 20% van de patiënten) aangezien een adequate behandeling bij hen ernstige ontsporing met schade zal kunnen voorkomen. Bij de groep patiën-

ten die vitamine B12 responsief is, kan bij een ontsparing zeer ernstige neurologische schade ontstaan, die voorkomen kan worden door vroege behandeling met vitamine B12.

1.1.3 De test voor MMA

MMA kan worden opgespoord door het kwantificeren van C3 carnitine (propionylcarnitine) in de bloedspot. Fout-positieven zijn potentieel een probleem bij screening middels de concentratie van propionylcarnitine, omdat lichte verhogingen vaak voorkomen met name bij zieke kinderen of kinderen met een laag geboorte gewicht.⁶ Een hoge afkapgrens voor C3 carnitine resulteert echter in een significant aantal fout negatieven voor deficiënties in het cobalamine metabolisme.⁷

1.1.4 Nevenbevindingen

Naast MMA kan door screening op een verhoogd C3 carnitine ook een aantal andere aandoeningen worden gevonden: propionacidemie (PA), holocarboxylase synthase deficiëntie, biotinidase deficiëntie en het mitochondrieel depletie syndroom op basis van ondermeer sucla2 deficiëntie. Op holocarboxylase synthase deficiëntie en biotinidase deficiëntie wordt met het huidige neonatale screeningsprogramma gescreend. Wij pleiten er voor om ook PA op te nemen in de neonatale screening (zie PA). Theoretisch zou een sucla2 deficiëntie door neonatale screening op een verhoogd C3 carnitine kunnen worden gevonden. Deze metabole aandoening is pas recent ontdekt en hierover zijn nog weinig gegevens over beschikbaar. Daarnaast kunnen patiënten met een methylmalonylCoA epimerase worden gevonden. Tot nu toe zijn wereldwijd maar 6 patiënten bekend.⁸ Conclusie over de uitkomst van deze patiënten met behandeling is nog niet te geven, de verwachting is dat deze aandoeningen zeer zelden gevonden zullen worden.

Naast detectie van PA en MMA wordt door de voorgestelde screening ook neonatale vitamine B12 deficiëntie als gevolg maternale vitamine B12 deficiëntie gevonden. Neonatale vitamine B12 deficiëntie kan leiden tot ernstige neurologische schade en is goed te behandelen door vroege toediening van vitamine B12.^{9,10}

In het vorige Gezondheidsraadadvies neonatale screening is MMA deficiëntie genoemd in paragraaf 3.13.1 en ingedeeld in categorie 2,3.¹¹ Op grond van bovenstaande gegevens zijn wij van mening dat MMA *late onset* in categorie 1 valt en MMA *early onset* in categorie 2B. Het is de verwachting dat de *early*

onset MMA patiënten voor de uitslag van de hielprik screening symptomatisch zijn. Bij sommige patiënten is de diagnose nog niet bekend en kan de screeningsuitslag bijdragen tot sneller starten van adequate therapie. De winst bij screening op MMA geldt vooral voor de *late onset* patiënten. In deze groep (met een milder fenotype) is behandeling in een presymptomatisch stadium noodzakelijk om ernstig klinische verschijnselen voorkomen.¹²

1.2 Propionacidemie (PA) (OMIM 606054, 232050)

1.2.1 Aard en beloop van de ziekte

Propionacidemie (PA) behoort tot de groep van de organische zuursyndromen en wordt veroorzaakt door een deficiënte werking van het enzym propionyl CoA carboxylase. PA heeft autosomaal recessief overervingspatroon. Patiënten met PA presenteren zich meestal in de eerste levensdagen tot levensweken (*early onset*) met voedingsproblemen, sufheid, hyperammoniëmie en ketoacidose. Onbehandeld kan ernstige cardiomyopathie en ernstige cerebrale beschadiging ontstaan; patiënten zullen uiteindelijk overlijden. Ongeveer 20% van de patiënten hebben een *late onset* en mildere vorm van PA, waarbij patiënten zich pas na maanden of jaren presenteren. Symptomen kunnen bestaan uit een ontwikkelingsachterstand of episodes van malaise met ketose, hyperammoniëmie, hyperglycinemie, vaak uitgelokt door een vasten periode of tijdens een infectie/koorts.³ PA is ook beschreven als oorzaak van geïsoleerde cardiomyopathie.¹³

1.2.2 Behandelbaarheid

De behandeling van PA bestaat uit een dieet en medicatie. De dieetbehandeling is gericht op beperken van de productie van propionaat door beperking van methionine, threonine, valine en isoleucine door middel van een eiwitarm dieet. In de eiwitbehoefte wordt voorzien door het dieet aan te vullen met een methionine-, threonine-, valine- en isoleucine vrij aminozuurmengsel. Carnitine wordt gebruikt vanwege de mogelijke effectiviteit bij het bevorderen van excretie van propionylcarnitine in de urine en bij het voorkómen van een carnitinetekort. Metronidazol wordt vaak voorgeschreven om de productie van propionaat door bacteriën in het darmkanaal te beperken. Acute behandeling is noodzakelijk in geval van decompensatie en katabolisme.

De effecten van behandeling op lange termijn zijn niet duidelijk. In een retrospectieve studie van 17 patiënten (allen behandeld met eiwit restrictie en in de meeste gevallen carnitine en metronidazol suppletie) overleden 5 (42%) *early*

onset patiënten en 2 (40%) *late onset* patiënten.³ In de *early onset* groep was het tijdstip van diagnose tussen 3-19 dagen en in de *late onset* groep was deze 3.5 maanden-3 jaar. De patiënten werden niet door de neonatale screening geïdentificeerd.

De studie van Dionisi-Vici vergelijkt PA en MMA gediagnosticeerd naar aanleiding van klinische symptomen en PA en MMA patiënten gediagnosticeerd via neonatale screening.⁵ Hoewel 50% van de opgespoorde patiënten al symptomatisch was ten tijde van de neonatale screening werd sneller adequate therapie gestart dan bij de patiënten die niet waren gescreend. De neonatale mortaliteit in de met de hielprik opgespoorde groep was significant lager, ook was de neurologische ontwikkeling beter bij de patiënten gediagnosticeerd bij de neonatale screening. Grote winst is te verwachten voor de *late onset* patiënten aangezien een adequate behandeling bij hen ernstige schade vaak zal kunnen voorkomen.

Recent is de uitkomst van 55 patiënten met PA (waarvan 20 opgespoord met de hielprikscreening) geïnventariseerd.¹⁴ In deze groep was 75% van de patiënten reeds symptomatisch binnen de eerste 5 levensdagen. Vier patiënten (7%) hadden geen enkele metabole ontsporing doorgemaakt en toonden een volledig normale ontwikkeling. Ondanks de vroege start van de behandeling hadden de meeste patiënten ernstige neurologische schade en lange termijn complicaties.

1.2.3 Test voor PA deficiëntie

Screening op PA kan door het meten van C3 carnitine (propionylcarnitine) in de bloedspot. Fout-positieven zijn potentieel een probleem met propionylcarnitine, omdat lichte verhogingen vaak voorkomen, met name in zieke kinderen of zuigelingen met een te laag geboorte gewicht.⁶ Om dit probleem op te lossen zijn algoritmes beschikbaar (zie ook second tier).

1.2.4 Second Tier evaluatie

Dit is mogelijk door methylmalonzuur (MMA) en 3-OH propion zuur (3OH-PA) bepaling in bloed spots.¹²¹ Daarnaast kan er ook een algoritme gebruikt worden waarbij er gebruik gemaakt wordt van C3/C2 ratio's en C3/C16 ratios¹²² of van de volgende algoritme: $C3/C2 > 0.27$ en $C3/C0 > 0.24$ en $C16:1OH/C4DC > 0.45$ (100% gevoeligheid en 99.99% specificiteit).¹⁵

1.2.5 *Nevenbevindingen*

Met de voorgestelde screening zullen naast PA ook andere deficiënties (MMA, holocarboxylase synthase, biotinidase) worden gevonden. Op holocarboxylase synthase deficiëntie en biotinidase deficiëntie wordt met het huidige neonatale screeningsprogramma reeds gescreend. Wij pleiten er voor om ook MMA op te nemen in de screening (zie MMA).

Screening op PA deficiëntie is genoemd in paragraaf 3.13.2 van het Gezondheidsraadadvies neonatale screening uit 2005 en PA werd ingedeeld in categorie 2.¹¹ Op grond van bovenstaande gegevens zijn wij van mening dat PA *late onset* in categorie 1 valt en PA *early onset* in categorie 2B. Het is de verwachting dat de *early onset* PA patiënten voor de uitslag van de hielprik screening al symptomatisch zijn. De gezondheidswinst is met name te verwachten voor de *late onset* patiënten. In deze groep is behandeling in een presymptomatisch stadium noodzakelijk om ernstig klinische verschijnselen voorkomen. In 2011 hebben is er casuëstiek gepresenteerd waaruit blijkt dat screening op PA zinvol zou zijn.¹²

1.3 **Carnitine acylcarnitine translocase (CACT) deficiëntie (OMIM 212138)**

1.3.1 *Aard en beloop van de ziekte*

Carnitine acylcarnitine translocase (CACT) deficiëntie behoort tot de groep vetzuuroxidatie stoornissen.¹⁶ CACT deficiëntie is een autosomaal recessieve ziekte. Patiënten met CACT deficiëntie presenteren zich meestal in de neonatale periode met hypoketotische hypoglycemie, hyperammoniëmie, epilepsie, encephalopathie, cardiomyopathie, leverfalen en rhabdomyolyse vaak uitgelokt door vasten. Hoewel zeldzamer, zijn er ook patiënten met een later debuut en milder fenotype met uitsluitend een verkorte vaste tolerantie.^{17,18} Onbehandeld lijdt de aandoening tot ernstige hersenschade en hartfalen en uiteindelijk overlijden.

1.3.2 *Behandelbaarheid*

De behandeling van CACT deficiëntie bestaat uit een dieet en soms ook medicatie. Genezing is op dit moment niet mogelijk. Het dieet is met name gericht op voorkomen van hypoglycemie en lipolyse. Dieetadviezen kunnen afhankelijk

van de mate van enzym deficiëntie, variëren van uitsluitend dieetmaatregelen bij ziekte, tot een sterk LCT beperkt, MCT verrijkt, hoog koolhydraat dieet, met frequente voedingen en eventuele nachtelijke sondevoeding. Sterke LCT restrictie kan leiden tot deficiënties van essentiële vetzuren waarvoor suppletie van DHA en AA nodig kan zijn. Ondanks deze behandeling overlijdt een groot deel van de patiënten aan hartfalen.¹⁷

Het gebruik van carnitine is een additionele behandelmogelijkheid. Presymptomatische behandeling van een sibling van een index patiënt met CACT deficiëntie met LCT beperkt MCT verrijkt dieet en carnitine suppletie resulteerde in normale ontwikkeling en geen tekenen van hypoglycaemie of hyperammonie.¹⁹ Bij mildere fenotypes (reactiviteit groter dan 10%) is een gunstig effect van behandeling met statines en fibraten beschreven (stimulering van CAC gen expressie).²⁰

Een alternatieve behandeling zou mogelijk kunnen bestaan uit toevoegen van 3-hydroxybutyraat aan de voeding. Tijdens een recente workshop in Barcelona (ICIEM 2013) werd een patiënte gepresenteerd met neonatale hypoglycemie, hyperammonie, encephalopathie, epilepsie en ernstige cardiale dysfunctie die na 69 uur enterale ketonen en i.v. glucose volledig herstelde. Zij heeft nu een normale ontwikkeling op de leeftijd van 3 jaar.

Bij ernstige CACT deficiëntie kan het voorkomen dat de patiënt al klinische symptomen heeft voor dat de resultaten van de neonatale screening beschikbaar zijn. Dit geldt ook voor de andere vetzuur oxidatie stoornissen die al in het huidige neonatale screeningspakket zijn opgenomen.

1.3.3 *Test voor CACT deficiëntie*

Tandem massaspectrometrische meting van acylcarnitines (m.n C16-, C18:2-, C18:1- en C18 carnitine) in de bloed spot kan worden gebruikt als test voor CACT deficiëntie. De Region 4 database (Minnesota, USA) toont aan dat de C16+ C18:1/ C2 ratio de meest informatieve ratio is.²¹ Voor bevestiging van de diagnose is DNA-analyse van het CACT gen (SLC25A20) noodzakelijk.

1.3.4 *Nevenbevindingen*

Het profiel van CACT deficiëntie is biochemisch niet te onderscheiden van een neonatale CPT2 deficiëntie.

In het Gezondheidsraadadvies neonatale screening (2005), wordt screening op CACT deficiëntie genoemd in paragraaf 3.12.2 (Verwante stoornissen in de vetzuumetabolisme) en ingedeeld in categorie 2. Echter, deze commissie meent dat deze ziekte in categorie 1 ingedeeld moet worden. Zelfs bij een patiënt met een restactiviteit van minder dan 5% is er een goede response met carnitine en MCT behandeling.²²

Daar het screeningsprofiel van CACT deficiëntie biochemisch niet te onderscheiden is van een CPT2 deficiëntie, betekent dit dat CPT2 deficiëntie een onvermijdelijke nevenbevinding is en overwogen moet worden of CPT2 eigenstandig opgenomen moet worden in de neonatale screening.

1.4 Carnitine Palmitoyltransferase 1 (CPT 1) deficiëntie (OMIM 255120)

1.4.1 Aard en beloop van de ziekte

Carnitine Palmitoyltransferase 1 (CPT 1) deficiëntie behoort tot de groep van vetzuofoxidatie stoornissen.¹⁶ CPT1 deficiëntie is een autosomaal recessieve ziekte. Patiënten met CPT1 deficiëntie presenteren zich meestal in de neonatale periode met hypoketotische hypoglycemie optredend na vasten en/of ziekte. Er zijn ook (zeldzame) patiënten met een later debuut en ook atypische varianten met symptomen als hepatomegalie en nefromegalie.²³ Onbehandeld lijdt de aandoening tot ernstige hersenschade en uiteindelijk overlijden.

1.4.2 Behandelbaarheid

Indien metabole ontsporing wordt voorkomen, is de prognose goed. Er is discussie of onder normale omstandigheden een vetbeperkt, koolhydraat verrijkt dieet nodig is. Jonge CPT1-patiënten hebben een beperkte vastentolerantie en worden uit voorzorg behandeld met een nacht- en/of late avondvoeding. Voor periodes met verhoogde energiebehoefte en of verminderde intake is een noodprotocol van belang.

1.4.3 Test voor CPT1 deficiëntie

Tandem massaspectrometrische meting van acylcarnitines (m.n C0, C16-, en C18 carnitine) in de bloed spot kan worden gebruikt als screenings test voor

CPT1 deficiëntie. In het acylcarnitineprofiel is de verhoogde ratio C0/C16 + C18 acylcarnitines in de neonatale screening sensitief en specifiek.^{24,25} Er is geen second tier techniek nodig.

In het Gezondheidsraadadvies neonatale screening uit 2005 wordt CPT1 deficiëntie is genoemd in paragraaf 3.12.2 (Verwante stoornissen in de vetzuuromzetting).¹¹ CPT werd weliswaar ingedeeld in categorie 1, maar er was geen geschikte testmethode. Door voortschrijdend inzicht en kennis omtrent de toepassing van ratio's van acylcarnitines in plaats van absolute concentraties is een test nu wel mogelijk. CPT1 valt volgens deze commissie in categorie 1.

1.5 Carnitine Palmitoyltransferase 2 (CPT 2) deficiëntie (OMIM 600650)

1.5.1 Aard en beloop van de ziekte

Carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiëntie behoort tot de groep vetzuuroxidatie stoornissen.¹⁶ CPT2 deficiëntie is een autosomaal recessieve ziekte. In de literatuur worden 3 klinische vormen beschreven. Patiënten met de zeer ernstige neonatale vorm presenteren zich met hypoketotische hypoglycemie, respiratoir falen, epilepsie, lever falen, cardiomyopathie en hartritme stoornissen. Er zijn tot op heden 18 families beschreven. De meeste kinderen overlijden binnen een maand na de geboorte. In veel gevallen zijn hersenen en nieren structureel abnormaal. Patiënten met de infantiele (hepatocardiomusculaire) vorm vertonen de volgende symptomen: hypoketotische hypoglycemie, epilepsie, hepatomegalie, cardiomyopathie, en arrhythmia. De eerste verschijnselen treden meestal op tijdens de eerste levensjaren, bijvoorbeeld uitgelokt door vasten of door ziekten (virale infecties). Patiënten met de klassieke/ adulte en meest voorkomende vorm van CPT 2 deficiëntie presenteren zich met episodische rhabdomyolyse, spierkramp, spierpijn en moeheid meestal na langdurige inspanning, infectie, vasten periode, stress of blootstelling aan kou. Door de myoglobulinurie bij rhabdomyolyse kan nierinsufficiëntie ontstaan.

Hoewel deze drie vormen vaak als aparte entiteiten worden beschreven, berusten ze alle drie op hetzelfde enzymdefect en lijkt de ernst van het enzymdefect bepalend voor de klinische presentatie. Daarnaast blijkt ook dat de klinische types in elkaar over kunnen gaan. Patiënten die op jonge leeftijd last hebben van hypoketotische hypoglycemie na vasten, hebben dit op oudere leeftijd nooit meer, maar presenteren dan met rhabdomyolyse na vasten.

1.5.2 *Behandelbaarheid*

De behandeling van CPT2 deficiëntie bestaat uit een dieet en eventueel medicatie. Dieetadviezen kunnen variëren van uitsluitend dieetmaatregelen bij ziekte, tot een sterk LCT beperkt, MCT verrijkt hoog koolhydraat dieet en suppletie met carnitine. Of vroegtijdige behandeling morbiditeit en mortaliteit bij de snel progressieve lethale vorm kan voorkomen is niet bekend.²⁶ Uit ervaring met de MTP/LCHAD screening blijkt dat in Nederland ondanks vroege interventie patiënten met de ernstigste vorm alsnog overlijden. Waarschijnlijk zal dit ook gelden voor CPT2 deficiëntie. Presymptomatische behandeling is wel mogelijk voor patiënten met de laat infantiele en adulte vorm.

Naast het gebruik van een dieet en carnitine wordt behandeling met bezafibraat beschreven. Het gebruik van bezafibraat stimuleert gen expressie en toonde bij de klassieke/adulte vorm, positieve resultaten zowel op biochemische als op de klinische parameters.²⁷ Op dit moment is toediening van bezafibraat nog geen standaard behandeling.

Er is beschreven dat toediening van triheptanoin (een oneven keten vetzuur) mogelijk klinische verbetering geeft van de klachten van moeheid en rhabdomyolyse.²⁸ Een fase I studie naar de veiligheid van deze behandeling is in de USA nu in voorbereiding.

1.5.3 *Test voor CPT2 deficiëntie*

Tandem massaspectrometrische meting van acylcarnitines (m.n C16-, C18:2-, C18:1- en C18 carnitine) in de bloedspot kan worden gebruikt als screeningstest voor CPT 2 deficiëntie. Bij patiënten met de ernstige neonatale vorm kan het voorkomen dat de patiënt al klinische symptomen heeft voor dat de resultaten beschikbaar zijn. De Region 4 database (Minnesota, USA) toont aan dat de meest informatieve ratio de C16+ C18:1/ C2 is.²¹

Voor bevestiging van de diagnose is DNA-analyse van het CPT2 gen noodzakelijk.

1.5.4 *Nevenbevindingen*

Het screeningsprofiel van CPT2 deficiëntie is biochemisch niet te onderscheiden van een CACT deficiëntie. Een aantal van de markers zijn ook verhoogd bij GA II (MADD). Deze ziekte kan op voorhand worden uitgesloten door ander acyl-carnitines bijvoorbeeld C2-, C8- en C10 carnitine (die reeds worden gemeten bij de huidige screening) te beoordelen.

In het eerdere Gezondheidsraadadvies wordt screening op CPTII deficiëntie genoemd in paragraaf 3.12.2 en ingedeeld in categorie 2.¹¹ Deze commissie is van mening dat de laat infantiele en klassieke vorm van deze ziekte in categorie 1 ingedeeld moet worden.

1.6 **Mitochondriaal Acetoacetyl-CoA thiolase (MAT) deficiëntie (OMIM 203750)**

Synoniemen: β -ketothiolase (T2) deficiëntie; Acetoacetyl-CoA thiolase / 2-methyl-acetoacetyl-CoA thiolase (MAT) / β -ketothiolase (T2); Het *ACAT1* gen is gelokaliseerd op chromosoom 11q22.3-q23.1

1.6.1 *Aard en beloop van de ziekte*

MAT deficiëntie is een autosomaal recessieve ziekte. MAT deficiëntie kenmerkt zich door terugkerende episodes met ketoacidose zich uitend in een versnelde ademhaling en braken, gevolgd door dehydratie en een verminderd bewustzijn. Deze acute episodes worden vaak uitgelokt door een intercurrente infectie of een verhoogde eiwitname. De meeste patiënten presenteren zich in de eerste twee levensjaren (6-24 maanden), zelden in de neonatale fase. Het herstel na de acute periode is meestal volledig, echter bij sommigen is sprake van neurologische restverschijnselen. Sommige patiënten blijven asymptomatisch tot in de volwassen leeftijd.^{29,30}

1.6.2 *Behandelbaarheid*

Als de diagnose bekend is, kan adequate behandeling er voor zorgen dat complicaties, die bestaan uit ernstige irreversibele neurologische schade of overlijden, worden voorkomen. De behandeling bestaat uit het voorkomen van katabole situaties en een dieet met een milde eiwitbeperking.³⁰

1.6.3 Test voor MAT deficiëntie

Tandem massaspectrometrische analyse van acylcarnitine kan via de meting van een verhoogd 2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine (C5-OH), tiglylcarnitine (C5:1) en verhoogd 3-hydroxybutyrylcarnitine (C4-OH) als screeningstest voor MAT fungeren. In sommige patiënten kunnen de concentraties normaal zijn, zowel tijdens als buiten een crisis situatie. Dit leidt tot een verminderde sensitiviteit in van deze test voor MAT deficiëntie.³⁰⁻³⁵ Dit leidt tot een significant risico op foutnegatieven.

1.6.4 Nevenbevindingen

Wanneer zowel C5-OH als C5:1 verhoogd zijn, kan dit duiden op 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MHBD). Dit is een ziektebeeld variërend van een stabiele encephalopathie tot een progressieve neurodegeneratieve aandoening. Op basis van de tot nu toe beschreven patiënten (n=10) en huidige kennis over de pathofysiologie van het ziektebeeld, wordt verwacht dat er met behandeling met een isoleucine-beperkt dieet geen verbetering of preventie van het ziektebeeld mogelijk is. Deze ziekte lijkt niet behandelbaar. Het ontdekken van MHBD deficiëntie als nevenbevinding is problematisch. Het aantal bekende patiënten is echter zo laag, dat de kans op het vaststellen van deze aandoening niet hoog is.

Het gebruikelijke incidentiecijfer van MAT deficiëntie in de literatuur is <1:1.000.000. Na invoering van neonatale screening op MAT deficiëntie wordt de incidentie hoger ingeschat. Bijvoorbeeld het incidentiecijfer voor MAT deficiëntie in Minnesota is 1:232000, sinds er screening is ingevoerd.

Verhoogde C5:1 en C5-OH carnitine kan ook duiden op patiënten met klassieke methylmalonacidurie (MMA). Deze nevenbevinding is niet problematisch als MMA ook opgenomen wordt in de neonatale screening in Nederland.

Wanneer de concentraties van C5-OH, C5:1 en 3-hydroxybutyrylcarnitine (C4-OH) gemeten worden, zijn er geen bekende nevenbevindingen. Maar over deze combinatie van testmethoden is weinig geschreven.³⁰⁻³⁶

In eerdere advisering is screening op MAT deficiëntie niet overwogen. De commissie deelt MAT deficiëntie in categorie 1 in, maar waarschuwt hierbij wel voor

foutnegatieven en mogelijke nevenbevindingen. Dit dient nauwlettend gevolgd en geëvalueerd te worden. De gezondheidswinst voor de tijdig gediagnosticeerde patiënten is het overtuigende argument voor opname in de neonatale screening.

1.7 Organische cation transporter type 2 (OCTN2) deficiëntie (OMIM 212140)

1.7.1 Aard en beloop van de ziekte

Bij OCTN2 deficiëntie is het eiwit dat carnitine transporteert door het plasmamembraan deficiënt waardoor er geen carnitine in de cel geconcentreerd wordt en carnitine verloren wordt met de urine. In het bloed en de weefsels is een sterk verlaagde carnitine concentratie terwijl de concentratie in de urine hoog is. Het tekort aan carnitine in de cellen verstoort de oxidatie van lang-keten vetzuren omdat carnitine noodzakelijk is voor de opname van lang-keten vetzuren vanuit het cytoplasma naar de mitochondriale matrix.³⁷

OCTN2 deficiëntie is een autosomaal recessieve stofwisselingsziekte. Patiënten kunnen zich presenteren op de kinderleeftijd met levensbedreigende hypoglycaemie en leverziekte of met cardiomyopathie (ongeveer 50% van de klinische presentaties), maar ook op volwassen leeftijd met vermoeidheid en hartritme stoornissen. OCTN2 deficiëntie kan ook geheel zonder symptomen verlopen. Deze aandoening wordt regelmatig gediagnosticeerd doordat bij neonatale screening de pasgeborene een sterk verlaagde plasma carnitine spiegel heeft die, bij nader onderzoek, veroorzaakt blijkt te worden door een OCTN2 deficiëntie bij de asymptomatische moeder.

1.7.2 Behandelbaarheid

OCTN2 deficiëntie is uitstekend behandelbaar. De behandeling bestaat uit dagelijks gebruik van carnitine drank of, bij oudere kinderen en volwassenen, tabletten. Regelmatige controle van de plasma carnitine spiegels is noodzakelijk om de dosering aan te kunnen passen.

1.7.3 Test voor OCTN2 deficiëntie

Screening op OCTN2 deficiëntie vindt plaats door het meten van de totale vrije carnitine concentratie in het bloed van de pasgeborene. Een zeer lage concentra-

tie ($< 5 \text{ umol/l}$) is vrijwel bewijzend voor OCTN2 deficiëntie bij de pasgeborene of de moeder. OCTN2 deficiëntie wordt sinds de uitbreiding van het hielprik screeningsprogramma in 2007 al als nevenbevinding gediagnosticeerd aangezien bij een zeer lage concentratie van vrij carnitine in het hielprikbloed geen uitspraak gedaan kan worden over een groot aantal andere stofwisselingsziekten in het screeningsprogramma, waarna verwijzing en nader onderzoek plaatsvindt. In de periode 2007-2013 zijn 15 kinderen met OCTN2 opgespoord.

Screening op OCTN2 leidt frequent tot de opvallende bevinding van (asymptomatische) OCTN2 deficiëntie bij de moeder van de pasgeborene (die zelf geen OCTN2 deficiëntie heeft).³⁸ De sterk verlaagde carnitine spiegel bij de moeder veroorzaakt dan de lage carnitine spiegel bij het kind. Ook worden fout-negatieve uitslagen bij OCTN2 deficiëntie verwacht, waarbij de normale carnitine spiegel bij de moeder er voor zorgt dat de spiegel bij het kind nog normaal is ten tijde van de hielprik.³⁹

Op grond van het belang van een vroege diagnose en de goede behandeling deelt de commissie OCTN2 deficiëntie in categorie 1 in. Zij adviseert formele opname in de neonatale screening.

1.8 Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I) (OMIM 252800; 607014-Hurler phenotype; 607016-Scheie phenotype)

1.8.1 Aard en beloop van de ziekte

Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I) is een lysosomale stapelingsziekte. MPS I is een autosomaal, recessieve ziekte. MPS I wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym alfa-iduronidase en kent een brede fenotypische variabiliteit. Het meest prevalentie fenotype ($> 80\%$ van de MPS I patiënten) is het ernstigste fenotype: het Hurler fenotype, ook Hurler syndroom genoemd.⁴⁰

Patiënten met het Hurler fenotype (MPS I-H) hebben binnen het eerste levensjaar optredende progressieve lichamelijke klachten en daarnaast vanaf de leeftijd van ongeveer 2 jaar progressieve hersenziekte. Onbehandeld overlijden kinderen met MPS I-H in de 2e decade van het leven.

Bij patiënten met het veel zeldzamere, relatief mildere, fenotype van MPS I (het Scheie fenotype), ontstaan de lichamelijke klachten op latere leeftijd (mediaan tussen de 3 en 12 jaar).⁴¹ De klinische verschijnselen bij het intermediaire fenotype

type (Hurler-Scheie fenotype, MPS I-H/S) ontstaan binnen de eerste levensjaren. Daarnaast gaan MPS I-S en MPS I-H/S gepaard met geen of minder ernstige aandoening van de hersenen. De mediane leeftijd waarop in Nederland de diagnose MPS I-H wordt gesteld bedraagt 10 maanden.⁴² De spreiding is echter groot.

Vroegtijdige Hematopoietische Stamcel transplantatie (HSCT) is de behandeling van keuze voor patiënten met MPS I-H.⁴³⁻⁴⁵ De behandeling moet echter zo vroeg mogelijk, en in ieder geval voor de leeftijd van 2-2.5 jaar worden uitgevoerd.⁴³ Eerdere HSCT is veiliger en meer succesvol gebleken dan latere HSCT en kan de cognitieve achteruitgang bij patiënten met MPS I-H voorkomen of beperken en voorkomt de progressie van een aantal van de lichamelijke symptomen.⁴⁶⁻⁴⁹ De introductie van stamcellen geïsoleerd uit donor navelstrengbloed in het afgelopen decennium heeft de kans op het vinden van een geschikte donor sterk vergroot. Daarnaast is bij navelstrengstamcel transplantatie de kans op succesvolle transplantatie bij een partiële HLA mismatch groter dan bij de klassieke beenmergstamcel transplantatie. Het succes van HSCT bij MPS I-H is de afgelopen jaren sterk toegenomen.⁵⁰

Voor patiënten met de relatief mildere fenotypes van MPS I (MPS I-H/S en MPS I-S) bestaat de behandeling uit intraveneuze enzym therapie (ERT, Aldurazyme).⁴³ Deze behandeling kan de progressie van een aantal van de lichamelijke klachten stoppen of verminderen.^{51,52} Casuïstiek bij een aantal patiënten suggereert dat vroege start van behandeling veel schade kan voorkomen.

1.8.2 Test voor MPS I

Er zijn meerdere enzymatische methoden voor screening op MPS I in neonataal hielprikbloed ontwikkeld en getest. Een recente pilot-studie in de VS toonde een positief voorspellende waarde van 0.33 (95% CI 0.08 - 0.65) met een frequentie van fout-positieve uitslagen van 1:17.750 (95% CI 1:7250 - 1:31.900).⁵³ Nevenbevindingen komen niet voor aangezien het een specifieke enzym test betreft.

Presymptomatische diagnostiek van MPS I via de neonatale screening maakt het noodzakelijk om het fenotype heel jong vast te stellen, aangezien de keus van behandeling door het fenotype gedicteerd wordt. Recent is een algoritme ontwikkeld waarbij de voorspelling van het fenotype MPS I-H op basis van mutatie analyse al een specificiteit van 100% en een sensitiviteit van 82% bleek te hebben. Toevoeging van meting van enzymactiviteit en klinische gegevens leidde tot een verbetering van de sensitiviteit tot 100%.⁵⁴

Sinds het vorige advies van de Gezondheidsraad in 2005,¹¹ heeft de introductie van navelstrengbloed als stamcelbron de kans op een snelle en succesvolle HSCT bij MPS I-H sterk verbeterd waardoor met name voor MPS I-H geldt dat vroege opsporing kan leiden tot grote gezondheidswinst. Op grond van het aangevoerde belang van een vroege diagnose en vroege introductie van behandeling (HSCT bij MPS I-H) deelt de commissie MPS I in categorie 1 in.

1.9 X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD) (OMIM 300100)

1.9.1 Aard en beloop van de ziekte

X-ALD is een peroxisomale stofwisselingsziekte die biochemisch gekenmerkt wordt door accumulatie van zeer langketen vetzuren (C26:0).⁵⁵ De ziekte ontstaat door mutaties in het ABCD1 gen op het X-chromosoom.⁵⁶

Bij mannen met X-ALD ontstaat bij 80% bijnierschorsinsufficiëntie (Addison-only fenotype) voor de leeftijd van 18 jaar; 40% ontwikkelt cerebrale ALD voor de leeftijd van 18 jaar; myelopathie (adrenomyeloneuropathie fenotype); of combinaties van deze 3 klinische uitingsvormen. X-ALD veroorzaakt bij vrouwen adrenomyeloneuropathie, meestal op latere leeftijd dan bij mannen met X-ALD.⁵⁷

Uiteindelijk ontwikkelen alle patiënten met X-ALD verschijnselen, maar welke (combinatie van) symptomen en op welke leeftijd is zeer variabel. De mutatie in ABCD1 (en dus de manifestaties bij familieleden) is niet voorspellend.⁵⁸ Uiteindelijk ontwikkelt elke man adrenomyeloneuropathie, meestal vanaf het 30e levensjaar.⁵⁷

1.9.2 Behandelbaarheid

Een aantal manifestaties van X-ALD bij jongens en mannen zijn goed te behandelen, zolang de diagnose tijdig gesteld wordt.⁵⁷

Bijnierschorsinsufficiëntie is vaak het eerste symptoom van X-ALD bij jongens.⁵⁹ Meestal wordt de diagnose pas gesteld na meerdere opnames wegens dehydratie en/of hypoglycaemieën, die gecompliceerd kunnen verlopen. Bij pre-symptomatische diagnose van X-ALD bij een jongen kan actief worden gescreend op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie. De behandeling in dit vroege stadium bestaat uit hormoonsuppletie en is succesvol.

Cerebrale ALD is vrijwel altijd snel progressief. Ongeveer 2 jaar na het ontstaan van de eerste verschijnselen zijn aangedane jongens in een vegetatieve toestand en overlijden aan de complicaties. Een hematopoïetische stamcel transplantatie (HSCT) in een zeer vroeg stadium, als er alleen witte stof afwijkingen op de MRI aanwezig zijn zonder klinische verschijnselen is curatief.^{60,61} Helaas wordt bij jongens met X-ALD bij afwezigheid van een broertje met de ziekte de diagnose vrijwel altijd te laat gesteld om een behandeling met HSCT succesvol te laten zijn.

Adrenomyeloneuropathie is niet behandelbaar.

1.9.3 *Test voor X-ALD*

Alle mannen met X-ALD hebben verhoogde C26:0 waarden in plasma en weefsels.⁵⁵ In bloedspots van pasgeborenen is C26:0 (= lysophosphatidylcholine of C26:0 ook wel lysoPC) gevalideerd als diagnostische marker voor X-ALD.^{62,63} Validatie voor implementatie in de neonatale screening in de Verenigde Staten is gedaan door het Kennedy Krieger Institute (KKI, Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA) en de Mayo Clinic (Rochester, MN, USA). Er zijn in de validatie 5.000 samples geanalyseerd. Alleen hieprikkarten van patiënten met een peroxisomale ziekte waren positief, geen enkele van de kaarten van gezonde controles. De Mayo Clinic heeft vervolgens 74.460 hieprikkarten uit het screeningprogramma (getallen van 13 sept 2013) geanalyseerd en 10 positieve samples gevonden. Deze 10 zijn geanalyseerd voor mutaties in het ABCD1 gen. Vier waren inderdaad afkomstig van X-ALD patiënten. De overige 6 hebben geen mutatie in het ABCD1 gen. Deze samples kunnen foutpositief zijn, maar ook afkomstig zijn van patiënten met een peroxisomaal biogenese defect, acyl-CoA oxidase deficiëntie, D-bifunctional protein deficiëntie of een “Contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome” (CADD5). Op dit moment zijn er geen pogingen ondernomen om dit te bevestigen dan wel uit te sluiten. De sensitiviteit en specificiteit kunnen niet berekend worden wegens het ontbreken van gegevens over eventuele foutnegatieve uitslagen, maar op basis van de validatie zoals boven beschreven, en de analyse van 74.460 hieprikkarten in de Mayo Clinic, lijkt de huidige test zeer bruikbaar. In de Verenigde Staten is X-ALD inmiddels toegevoegd aan de hieprikscreening van de staat New York. Implementatie zal plaats vinden in 2014.

1.9.4 *Nevenbevindingen*

Verhoogde zeer langketen vetzuren zijn niet specifiek voor X-ALD. Patiënten met een peroxisomaal biogenese defect (PBD; zoals het Zellweger syndroom) zullen ook worden opgespoord met deze methode. Screening verkort hierbij het diagnostisch traject.

1.9.5 *X-ALD bijzonderheden*

Screening voor X-ALD is alleen zinvol bij mannelijke pasgeborenen, aangezien bij deze X-gebonden ziekte vrouwen niet alleen minder ernstig aangedaan zijn maar ook omdat de symptomen die kunnen ontstaan niet behandelbaar zijn (adrenomyeloneuropathie). Omdat er bij een deel van de vrouwelijke pasgeborenen wel biochemische afwijkingen gevonden zullen worden is het noodzakelijk voor X-ALD uitsluitend kaarten van mannelijke pasgeborenen te screenen.

Omdat het beloop van de ziekte bij mannelijke pasgeborenen met X-ALD niet voorspelbaar is (80% krijgt voor het 18e jaar bijnierschorsinsufficiëntie; 40% ontwikkelt cerebrale ALD) zullen zij in een traject worden gemonitord op het ontstaan van klinische ziekte. Voor het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie, is een keer per jaar laboratoriumonderzoek noodzakelijk en, op indicatie, een Synacthen test. Omdat 20% van de jongens met X-ALD geen bijnierschorsinsufficiëntie zal ontwikkelen, zal deze test bij 2 van de 10 kinderen voor niets worden uitgevoerd. Bij 8 van de 10 kan echter deze goed behandelbare, en potentieel levensbedreigende, aandoening tijdig worden vastgesteld.

Om cerebrale X-ALD tijdig te onderkennen, is het volgende vervolgetraject noodzakelijk. Op de leeftijd van drie tot 12 jaar, moet er tweemaal per jaar een MRI van de hersenen gemaakt worden.^{61,64} Dit zijn in het totaal 18 MRI's waarvan ongeveer 6 onder narcose zullen plaatsvinden omdat kinderen jonger dan 6 jaar niet zonder narcose een MRI kunnen ondergaan. Op de leeftijd van 12 tot 18 jaar is eenmaal per jaar een MRI van de hersenen noodzakelijk. Na 18 jaar is het risico op het ontstaan van cerebrale X-ALD zo gering dat vervolgscreening niet meer nodig is. Omdat 40% van de jongens met X-ALD cerebrale ALD zal ontwikkelen, zal deze MRI follow up bij 6 van de 10 kinderen die via screening worden gevonden voor niets worden uitgevoerd. Bij 4 van de 10 kan echter deze goed behandelbare, dodelijke, aandoening tijdig worden vastgesteld.

X-ALD is in het vorig advies niet overwogen voor opname in de neonatale screening. Deze ziekte deelt de commissie in categorie 1 in als uitsluitend mannelijke pasgeborenen worden gescreend.

1.10 Guanidinoacetaat methyltransferase (GAMT) deficiëntie

1.10.1 Aard en beloop van de ziekte

GAMT deficiëntie betreft een autosomaal recessieve aandoening. Doorgaans worden de eerste ziekteverschijnselen gezien op de leeftijd van 6 maanden tot 3 jaar, maar vaak wordt de diagnose pas gesteld bij kinderen rond de leeftijd van 13 jaar. Ook wordt er nog steeds bij volwassen patiënten met een ontwikkelingsachterstand van onbekende etiologie GAMT deficiëntie gediagnosticeerd. De diagnose wordt gesteld door middel van verhoogde concentraties guanidinoacetaat in urine en plasma of door een creatinetekort in de MRS van de hersenen.⁶⁵ De diagnose wordt bevestigd middels DNA diagnostiek en of enzymdiagnostiek. Alle GAMT patiënten hebben een milde tot ernstige ontwikkelingsachterstand, waarbij bij ongeveer de helft van de gevallen sprake is van ernstige ontwikkelingsachterstand, onbehandelbare epilepsie en ernstige pyrimidael/extrapyrimidale verschijnselen.⁶⁶

1.10.2 Behandelbaarheid

Het creatine tekort in de hersenen van patiënten met GAMT deficiëntie kan grotendeels worden hersteld met creatine suppletie. Guanidinoacetaat kan worden verlaagd door ornithine suppletie in combinatie met arginine restrictie/eiwit beperkt dieet. De ziekteverschijnselen kunnen worden voorkomen, door voor het ontstaan van de klachten met de behandeling te starten met bovengenoemde behandeling.^{67,68} Bij de sibilings van bekende GAMT patiënten waarbij de behandeling werd gestart in de neonatale periode zijn tot dusverre geen klinische verschijnselen gerapporteerd.⁶⁹ Dit zelfde geldt voor sibilings van patiënten met AGAT deficiëntie. Bij oudere patiënten kunnen hiermee de ziekteverschijnselen worden gestabiliseerd en het welbevinden van de patiënt (onder andere door vermindering van de epilepsie) kan worden verbeterd, maar de ziekteverschijnselen kunnen niet worden hersteld. Neonatale screening voor GAMT deficiëntie is dan ook uiterst belangrijk.

1.10.3 Test voor GAMT

Middels het standaard neonatale screenings protocol kunnen creatine en guanidinoacetaat worden geëxtraheerd uit bloedspots. Door gebruik te maken van stabiel isotoop gelabelde interne standaarden kan de concentratie bepaald worden van zowel guanidinoacetaat als de verhouding guanidinoacetaat over creatine. Hierdoor kunnen in bloedspots patiënten worden opgespoord met GAMT deficiëntie.

Het percentage foutpositieven kan gereduceerd worden naar minimale aantallen door een tweede test (ultra high performance liquid chromatography (UPLC) gekoppeld aan MS/MS). In beide pilot studies werden de fout positieven gereduceerd naar 0%.^{70,71} De kosten voor de second tier test zijn minimaal, aangezien dezelfde bloedspot gebruikt kan worden als ook de reeds aanwezige apparatuur.

Er is geen aanwijzing dat met deze methodieken patiënten met GAMT deficiëntie gemist worden. Echter het is onbekend of guanidinoacetaat gecombineerd met guanidinoacetaat over creatine sensitief genoeg is om alle GAMT deficiënte neonaten op te sporen. Door het simultaan meten van deze twee markers is de kans dat de methode sensitiviteit genoeg is, aanwezig. Het dient opgemerkt te worden dat er voor zover bekend geen foutnegatieven (5 jaar follow-up) zijn gedetecteerd.⁷¹

Indien er bij een neonaat een positieve uitslag wordt gevonden, dan kan er snelle aanvullende DNA diagnostiek worden aangeboden. DNA sequentie analyse van het kleine GAMT gen (6 exonen) zal binnen 24-48 uur in DNA geïsoleerd uit bloedspots de diagnose kunnen bevestigen in ruim 99% van de GAMT patiënten. Indien een nieuwe variant wordt gevonden waarbij slechts een aminozuur is veranderd, dan zal functioneel onderzoek gewenst zijn door ofwel enzym studies (extra materiaal van neonaat nodig) of door site directed mutagenesis en overexpressie studies (duur 1-3 weken, geen extra materiaal nodig). Deze diagnostische testen zijn beschikbaar in Nederland. Hierdoor zal het zelden of nooit voorkomen dat er ouders van neonaten worden geconfronteerd met een fout positieve uitslag.

1.10.4 Nevenbevindingen

Dragers met GAMT deficiëntie zullen vermoedelijk niet worden gedetecteerd zoals ook hierboven beschreven. Patiënten met het andere creatine biosynthese defect (AGAT deficiëntie) zullen hoogstwaarschijnlijk niet kunnen worden opge-

spoord met deze test, aangezien hier zowel guanidinoacetaat als creatine verlaagd zijn. Het X-gebonden creatine transporter defect kan zeker niet worden niet opgespoord met de test, aangezien bij mannen met deze aandoening er geen informatieve biomarker in bloed bestaat. De test voor deze mannen betreft creatine/creatinine in urine.

Ziekten in categorie 2A

2.1 Ziekte van Pompe (OMIM 232300)

2.1.1 Aard en beloop van de ziekte

De ziekte van Pompe of glycogeenstapelingsziekte type II is een lysosomale stapelingsziekte en een bijzondere glycogeenstapelingsziekte. De overerving is autosomaal, recessief. De ziekte presenteert zich als een progressieve spierziekte, die leidt tot ademhalingsproblemen, motorische problemen en een verkorte levensverwachting.⁷² Het wordt veroorzaakt door een erfelijk tekort aan het lysosomale enzym zure alfa glucosidase, en kan zich op elke leeftijd presenteren (bij baby's, peuters, kleuters, pubers en volwassenen). Het is een breed spectrum, waarbij een onderscheid gemaakt kan worden tussen een klassieke (infantiele) en niet klassieke (niet infantiele) vorm. De klassieke vorm presenteert zich kort na de geboorte en wordt gekenmerkt door een karakteristieke hypertrofische cardiomyopathie, die al bij geboorte aanwezig is. Kinderen overlijden zonder behandeling gemiddeld op de leeftijd tussen 6 en 8 maanden en leren nooit omrollen, zitten of staan. Een retrospectief onderzoek bij 20 Nederlandse kinderen liet zien dat zonder behandeling geen van deze kinderen ouder dan een jaar werd. Niet klassieke patiënten laten een meer geleidelijk ziektebeloop zien. Door progressieve spierzwakte worden deze patiënten uiteindelijk rolstoel en beademingsbehoefstig; soms al op de kinderleeftijd. Bij alle vormen wordt de diagnose vaak laat

gesteld en is er al aanzienlijke gezondheidsschade op het moment van diagnose.^{73,74}

2.1.2 *Behandelbaarheid*

In 2006 is de enzymvervangings therapie met Alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de ziekte van Pompe geregistreerd. Dit is een intraveneuze behandeling, die er op gericht is het erfelijk tekort van alfa-glucosidase in alle spiercellen van patiënten aan te vullen. Alglucosidase alfa (Myozyme®) heeft een positief effect op overleving, hypertrofische cardiomyopathie en ontwikkelingsmijlpalen bij baby's met de klassiek infantiele vorm.^{73,75} Bij patiënten met de niet-klassieke vorm werd een significant effect aangetoond op de spierfunctie (loopafstand); longfunctie, spierkracht, vermoeidheid en overleving.⁷⁶ Ondanks de behandeling overlijdt een deel van de klassiek infantiele patiënten, sommige patiënten hebben beademing nodig of leren niet lopen. Het is waarschijnlijk dat vroegtijdige behandeling de prognose van patiënten verbetert. Zowel bij ernstig aangedane baby's als oudere kinderen en volwassenen is ernstige spierschade irreversibel. Recent onderzoek wijst er ook op dat start van behandeling direct na geboorte ook de antilichaamvorming helpt te voorkomen. Deze antilichaamvorming kan zeer uitgesproken zijn bij baby's en kan het effect van behandeling deels antagoneren. Antilichaamvorming bij oudere patiënten is veel minder en interfereert naar het zich laat aanzien in het merendeel van de gevallen niet met het behandelresultaat. Het is niet duidelijk wanneer vroegere behandeling voor de niet-klassieke ziekte van Pompe zou moeten starten, zeker ook gezien de significante kosten; ook geldt dat voor een deel van de niet-klassieke patiënten de behandeling minder effectief is. De voordelen van eerdere behandeling door neonatale screening zijn voor de patiënten met klassieke ziekte van Pompe overtuigend.

2.1.3 *Test voor de ziekte van Pompe*

Alfa-glucosidase deficiëntie kan betrouwbaar gemeten worden op hielprik kaarten. Hiermee kunnen patiënten onderscheiden worden van niet patiënten. Het is niet mogelijk om met behulp van dit assay patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm van de ziekte betrouwbaar te onderscheiden. Er kan na detectie van de alfa-glucosidase deficiëntie in een vervolgstap gescreend worden op de c.-32-13T>G mutatie. Deze mutatie is kenmerkend voor de niet-klassieke vorm

van de ziekte van Pompe. Hiermee wordt een deel van de niet-klassieke patiënten geïdentificeerd echter een ander deel ook niet. Er zijn diverse mutaties bekend die een klassieke vorm van de ziekte tot gevolg hebben.

Als er direct gescreend zou worden op DNA niveau, dan kan de screening gericht worden op de mutaties waarvan bekend is dat ze klassieke ziekte van Pompe veroorzaken. De techniek voor direct screenen op DNA-niveau is echter nog niet gevalideerd.

2.1.4 *Nevenbevindingen*

Deficiëntie van zure alfa-glucosidase is specifiek voor de ziekte van Pompe; er worden geen nevenbevindingen verwacht, maar zowel klassieke als niet klassieke vormen worden gedetecteerd.

Sinds het vorige advies van de Gezondheidsraad over neonatale screening,¹¹ is de behandeling met enzymtherapie voor de ziekte van Pompe geregistreerd, hierdoor is de behandelbaarheid sterk verbeterd. Echter, de onmogelijkheid om op dit moment gericht te screenen op klassieke ziekte van Pompe, vindt de commissie zeer problematisch. Daarom deelt zij de ziekte van Pompe voornamelijk in categorie 2A in.

2.2 **Cerebrotendineuze Xanthomatosis (CTX) (OMIM 213700)**

2.2.1 *Aard en beloop van de ziekte*

Cerebrotendineuze Xanthomatosis (CTX) is een autosomaal recessief overervende stoornis in de galzuursynthese. Het defecte enzym sterol-27-hydroxylase resulteert in een overproductie van gal-alcoholen, cholestanol en cholesterol. Stapeling van de laatste twee metabolieten leidt met name tot juveniel dubbelzijdig cataract, peesxanthomen, chronische diarree en progressieve neurologische problemen. Onbehandelbare diarree treedt vaak, naast cataract en beginnende neurologische symptomen, al op jonge leeftijd op. Zonder behandeling presenteert CTX zich als een overwegend ernstige neurometabole ziekte die tot een voortijdige dood kan leiden. Het fenotype is zeer divers, hetgeen de klinische diagnose bemoeilijkt. Dit geldt ook voor het fenotype binnen één familie.^{77,78}

2.2.2 *Behandelbaarheid*

CTX is goed te behandelen door suppletie met chenodeoxycholzuur en een statine. De cholestanolspiegel normaliseert na behandeling van een tot twee jaar. Wanneer de behandeling gestart wordt voordat symptomen zijn opgetreden kunnen complicaties voorkomen worden. Daarentegen is o.a. de neurologische schade irreversibel, waardoor het van groot belang is de behandeling zo snel mogelijk te starten.⁷⁹⁻⁸¹

2.2.3 *Test voor CTX*

Op dit moment is er nog geen betrouwbare screeningsmethode in gebruik. Een proof-of-concept LC-ESI-tandem massaspectrometrie methode is opgezet. Deze maakt gebruik van keto-derivatisering om de in CTX accumulerende ketosterol galzuren te detecteren. Met name marker 7 α ,12 α -dihydroxy-4-cholesteen-3-on (7 α 12 α C4) blijkt specifiek voor CTX te zijn en een betere marker dan cholestanol. Deze methode is echter pas recent ontwikkeld en slechts gevalideerd met twee positieve bloedspotkaartjes zodat er geen uitspraak over sensitiviteit en specificiteit mogelijk is.⁸²

De commissie beschouwt de screeningstest als veelbelovend, maar onvoldoende gevalideerd. Daarom deelt zij CTX vooralsnog in categorie 2A in. Ze beveelt een studie aan om de testmethode te valideren binnen de setting van de neonatale screening in Nederland.

2.3 **Phosphoglucomutase 1 (PGM1) deficiëntie (OMIM 612934)**

2.3.1 *Aard en beloop van de ziekte*

Phosphoglucomutase 1 (PGM1) deficiëntie is een autosomaal, recessief overervende ziekte. Phosphoglucomutase 1 verzorgt de omzetting van glucose-1-fosfaat in glucose-6-fosfaat en vice versa. Deze stap vormt een cruciale stap in het vrijmaken van energie uit glycogeen, waarbij glucose-1-fosfaat ontstaat dat via glucose-6-fosfaat naar de glycolyse wordt geleid. Bij de eerste beschreven volwassen patiënt leidde dit tot inspanningsgebonden spierklachten, episodes van rhabdomyolyse en verhoogd CK in bloed.⁸³ Onderzoek heeft aangetoond dat ook de inbouw van suikers in de eiwitglycosylering wordt verstoord door een defect PGM1.⁸⁴ Het klinische beeld bij deze patiënten omvatte ook lage bloedsuiker-

spiegels, verhoogde leverenzymen, afwijkend groeihormoon, problemen met de puberteitsontwikkeling, midline afwijkingen in het gehemelte en gedilateerde cardiomyopathie.^{84,85} Een deel van deze problemen kan samenhangen met foutieve glycosylering van eiwitten, terwijl de oorsprong van andere symptomen onduidelijk is. De meest ernstige complicaties die tot nu toe bekend zijn, zijn diepe crises van lage bloedsuikerspiegels en het optreden van hartfalen resulterend in overlijden.

De fenotypische variabiliteit van de op dit moment bekende patiënten omvat patiënten met een geïsoleerde spieraandoening, patiënten met voornamelijk hepatopathie, en patiënten met een volledig beeld van alle bovengenoemde symptomen.^{86,87}

2.3.2 *Behandelbaarheid*

Voor behandeling van de lage bloedsuikerspiegels is de toediening van complexe koolhydraten (zoals maïzena) in het dieet succesvol toegepast. Daarnaast zijn enkele patiënten behandeld op basis van verhoging van de hoeveelheid galactose in het dieet. Hierdoor verminderde de afwijkende eiwitglycosylering en verbeterde de spiegels van onder andere groeihormoon. In hoeverre de hartcomplicaties voorkomen kunnen worden vergt verder onderzoek.⁸⁷

2.3.3 *Test voor PGM1 deficiëntie*

Voor de identificatie van PGM1 deficiëntie bij de neonatale screening is een methode ontwikkeld voor directe meting van het enzym. De methode is een aanpassing van de huidige enzymatische methode om galactosemie op te sporen in de hielprikscreening. De methode is getest op 2017 geanonimiseerde controle bloedspots en 8 bloedspots van patiënten met PGM1 deficiëntie. Deze bloedspots werden echter niet in de neonatale periode verzameld. Met een voorlopige cutoff van 0.1% werden alle PGM1-deficiënte patiënten geïdentificeerd (sensitiviteit 100%, specificiteit > 99.9%).⁸⁷ Een wetenschappelijke studie zal nodig zijn om de positieve voorspellende waarde van deze bepaling in de populatie vast te stellen. Hieronder valt ook het meten van de PGM1 activiteit in neonatale bloedspots van PGM1 patiënten. De specificiteit van de enzymassay geeft vooralsnog geen aanleiding tot verdenking op nevenbevindingen.

De commissie beschouwt de screeningstest als veelbelovend, maar onvoldoende gevalideerd. Daarom deelt zij PGM1 deficiëntie vooralsnog in categorie 2A in. Ze beveelt een studie aan om de testmethode te valideren binnen de setting van de neonatale screening in Nederland.

2.4 Cystinose (OMIM 21980)

2.4.1 Aard en beloop van de ziekte

Mutaties in het CTNS gen leiden tot dysfunctie van het eiwit cystinosine, waardoor het transport van cystine uit de lysosomen verstoord raakt. Cystinose is een autosomaal recessief overervende ziekte. Stapeling van cystine in de lysosomen leidt tot kristalvorming die nieren, ogen en soms ook lever, milt, hersenen en spieren beschadigt. De infantiele vorm van cystinose, de meest ernstige, wordt zichtbaar in de eerste drie tot negen levensmaanden als het renale Fanconi-syndroom. Het hoornvlies raakt in het eerste levensjaar betrokken.⁸⁸⁻⁹⁰

Er is weinig fenotypische variabiliteit bij de infantiele vorm van cystinose, alle patiënten presenteren met ernstig Fanconi-syndroom. De juveniele vorm kan in ernst variëren, maar dat betreft slechts ~5% van alle patiënten. Beide vormen moeten direct na de diagnose met cysteamine behandeld worden.⁹¹

2.4.2 Behandelbaarheid

Behandeling van cystinose bestaat uit het toedienen van cysteamine oraal en als oogdruppels. Het cysteamine wordt opgenomen in het lysosoom en verbreekt de disulfide band in het cystine (disulfide van cysteine), wat resulteert in een cysteine en een cysteine-cysteamine disulfide. Het cysteine kan het lysosoom verlaten via een cysteine transporter, terwijl de cysteine-cysteamine disulfide via een aminozuurtransporter uit het lysosoom wordt getransporteerd. De beschadiging van de organen wordt door behandeling met cysteamine sterk vertraagd. Als de nierfunctie ernstig verslechtert, is dialyse of een niertransplantatie noodzakelijk. De prognose wordt bepaald door het tijdstip van starten van de behandeling.^{91,92}

2.4.3 Test voor cystinose

Vooralsnog is er geen betrouwbare screeningsmethode aanwezig. De huidige diagnostische methode, bepaling van vrij cystine in granulocyten dan wel leuko-

cyten, is niet mogelijk op een hielprik bloedspot. Bij Nederlandse patiënten wordt een 57-kb deletie gevonden in ca. 60% van de allelen, met name bij patiënten met de ernstige vorm. Deze 57 kb deletie omvat tevens een naastgelegen gen genaamd SHPK, wat codeert voor het sedoheptulose kinase. Patiënten met de 57-kb deletie op beide allelen missen daardoor ook het SHPK gen en hebben verhoogde concentraties van sedoheptulose in onder andere bloedspots. Echter recent is aangetoond dat sedoheptulose ook verhoogd gevonden kan worden bij personen die geen cystinose hebben. Screenen door middel van sedoheptulose concentratie met als second tier DNA-onderzoek naar de 57-kb deletie zou een optie kunnen zijn, echter levert het een te groot aantal gemiste patiënten op, omdat er ook patiënten zijn met compound heterozygotie of homozygotie voor een andere mutatie.⁹³⁻⁹⁵

Een andere optie is door middel van (eerstelijns)screening op DNA-niveau, dit is op dit moment technisch nog niet mogelijk, maar wordt wel spoedig verwacht. Bij screening direct op DNA-niveau zal ook dragerschap gevonden worden als nevenbevinding.

De commissie deelt cystinose op grond van bovenstaande in categorie 2A in.

2.5 Methyleentetrahydrofolaat reductase (MTHFR) deficiëntie (OMIM 236250)

2.5.1 Aard en beloop van de ziekte

Methyleentetrahydrofolaat reductase (MTHFR) deficiëntie is een autosomaal, recessief overervende ziekte. MTHFR deficiëntie is een defect in de omzetting van methyleentetrahydrofolaat naar methyltetrahydrofolaat (MTHF). MTHF is de circulerende vorm van folaat en is ook het substraat in remethylering van homocysteïne naar methionine. MTHFR deficiëntie leidt vaak tot progressieve neurologische problemen. Atherotrombose en veneuze trombose zijn levensbedreigende complicaties.⁹⁶⁻⁹⁸ MTHFR deficiëntie kan zich al presenteren in de eerste levensmaanden maar ook ver in de volwassen leeftijd.

2.5.2 Behandelbaarheid

De behandelbaarheid van deze aandoening is moeilijk bewijsbaar omdat deze vooralsnog alleen op basis van case reports of relatief kleine aantallen patiënten is gebaseerd. Studies laten zien dat patiënten onder adequate behandeling vaak

klinisch stabiel zijn en dat een vroegtijdige start van de behandeling leidt tot een goede prognose.^{98,99}

2.5.3 *Test voor MTHFR deficiëntie*

Vooralsnog is er geen betrouwbare screeningsmethode aanwezig. Als screenings-test voor MTHFR deficiëntie zijn er twee opties. De eerste methode is methionine bepalen en bij zeer lage concentratie (< 1%), in een 2nd tier bepaling van totaal homocysteïne.¹⁰⁰ De tweede methode is het totaal homocysteïne bepalen in alle bloedspots.¹⁰¹

Technisch zijn beide benaderingen uitvoerbaar. Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om te evalueren welke optie het meest geschikt is. Bij de eerste methode zijn de extra kosten gering, maar er zullen waarschijnlijk MTHFR patiënten gemist worden. Bij de tweede optie waar de homocysteïne bepaling in alle bloedspots bepaald moet worden, zijn de kosten hoger, maar zullen naar verwachting meer MTHFR patiënten opgespoord worden. Een groot voordeel van optie b. is dat ook alle andere vormen van homocystinurie (zoals CBS en CblC deficiënties) adequaat opgespoord kunnen worden.

Een andere optie is door middel van (eerstelijns)screening op DNA-niveau, dit is op dit moment technisch nog niet mogelijk, maar wordt wel spoedig verwacht.

2.5.4 *Nevenbevindingen*

Bij de eerste methode worden de volgende ziekten als nevenbevinding verwacht: Cbl defecten zoals CblC, CblD, CblE, Cbl F, CblG en CblJ en mogelijk ook vitamine B12 deficiënties. Met de tweede methode worden ook patiënten opgespoord met defecten die leiden tot een verhoogd homocysteïne: cystathionine beta-synthase (CBS) deficiëntie en Cbl defecten zoals CblC, CblD, CblE, Cbl F, CblG en CblJ. Tevens zullen neonaten met vitamine B12 deficiënties worden gevonden.¹¹⁵ Mogelijk worden ook patiënten met folaat deficiëntie gevonden, hetgeen een voordeel is, omdat dit zeer goed behandelbaar is. Bij screening direct op DNA-niveau zal ook dragerschap gevonden worden.

Deze ziekte is niet eerder door de Gezondheidsraad overwogen voor opname in de neonatale screening. Gezien het gebrek aan een gevalideerde screeningsmethode deelt de commissie deze ziekte in categorie 2A in.

Ziekten in categorie 2B

3.1 Galactokinase (GALK) deficiëntie (OMIM 230200)

3.1.1 Aard en beloop van de ziekte

Galactokinase (GALK) deficiëntie is een autosomaal, recessief overervende ziekte. Patiënten met GALK deficiëntie presenteren zich met bilateraal cataract, dat al ontstaat in de eerste levensweken.¹⁰²⁻¹⁰⁴ De exacte pathofysiologie van de cataract vorming is niet bekend, de meest waarschijnlijke hypothese is dat de verhoogde galactitol concentratie als gevolg van de GALK deficiëntie leidt tot osmotische zwelling en beschadiging van de ooglens. Cataract geeft een ernstige verstoring van de normale ontwikkeling van het kind en leidt tot blindheid. Bij ernstig cataract is operatief ingrijpen met lens extractie de enige behandeling. Dit geeft risico op lange termijn complicaties zoals ernstige refractie afwijkingen, glaucoom, en retina loslating.

In de literatuur zijn naast het voornaamste symptoom, het cataract, diverse andere symptomen beschreven bij patiënten met GALK deficiëntie, waaronder mentale retardatie, microcephalie, doofheid, gestoorde groei, epilepsie en hypoglycemie. De relatie van deze symptomen met de GALK deficiëntie is niet duidelijk.^{102,103}

3.1.2 *Behandelbaarheid*

De behandeling van GALK deficiëntie is een lactosevrij dieet. Tijdige start van het dieet (voor de leeftijd van 2 maanden) voorkomt cataractvorming, vermindert al bestaand cataract, en voorkomt visus problemen en de noodzaak voor lensextractie.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Tussen 1991 en 2010 werden in de regio Berlijn 17 patiënten met GALK deficiëntie met hielprikscreening opgespoord. Na de start van het lactosevrije dieet heeft geen van de opgespoorde patiënten een verminderd gezichtsvermogen.¹⁰³ In 2000-2010 werden in de regio Hannover 9 patiënten met GALK deficiëntie opgespoord met hielprikscreening. Bij 5/9 patiënten werd bij diagnose en in de daaropvolgende jaren geen cataract aangetoond, 1 patiënt toonde bij diagnose bilateraal cataract dat 2 maanden na start behandeling verdween, 1 patiënt werd laat gediagnosticeerd (3 maanden) en heeft een lens extractie ondergaan ivm persisterend cataract, 1 patiënt toonde unilateraal cataract op de leeftijd van 2 jaar en heeft daarvoor lensextractie ondergaan, het beloop van 1 patiënt is onbekend.¹⁰⁴

3.1.3 *Test voor GALK deficiëntie*

Voor screening op galactokinase deficiëntie is een betrouwbare methode beschikbaar. Meting van totaal galactose (TGAL) in de bloedspot is een goede eerste screening. In de huidige screening voor klassieke galactosemie (GALT deficiëntie) wordt deze meting al verricht, echter alleen als de GALT activiteit is verlaagd. Bij deze GALT screening worden patiënten verwezen indien het TGAL > 700 umol/l is.

Voor screening op GALK deficiëntie dient de TGAL screening bij alle neonaten te worden verricht. Alle in de literatuur bekende GALK deficiënte patiënten opgespoord met hielprik screening hadden een sterk verhoogde TGAL waarde: in het eerst beschreven cohort range 3.963-8.159 umol/l¹¹⁶ en in het tweede cohort mean 8.892 umol/l met SD 5.243.¹⁰³ Voor het cohort beschreven door Hennerman e.a. werd een afkapwaarde van 2.200 umol/l aangehouden.¹⁰⁴

In 2007 is gedurende 4 maanden bij alle neonaten in Nederland TGAL meting verricht in het kader van de GALT screening (verwijzing bij TGAL > 700 umol/l). Deze maat bleek voor de GALT screening niet voldoende specifiek, wat reden is

geweest de GALT screeningsmethode aan te passen en direct GALT enzym te meten.

Voor screening op GALK deficiëntie kan een veel hogere afkapwaarde worden gekozen. Uit de literatuur blijkt dat bij screening na de leeftijd van 36 uur, bij een kind dat lactose bevattende voeding krijgt, een TGAL van 2.000 umol/l een veilige afkapgrens is.

Gedurende de eerste 4 maanden van 2007 is door de Nederlandse screenings laboratoria bij ca 55.000 neonaten TGAL gemeten. Van deze neonaten zouden bij een afkapgrens van 2.000 umol/l vijf kinderen voor een afwijkende GALK screening zijn verwezen (waardes tussen 2.001-3.000 umol/l). Omdat de diagnose niet binnen een dag gesteld hoeft te worden is een goede second tier een GALK meting. Voor deze enzymanalyse zijn screeningskits beschikbaar.

Bij een eerste screening met meting van TGAL gevolgd door een GALK meting als second tier bij neonaten met een TGAL waarde >2.000 is het te verwachten aantal onterecht verwezen kinderen zeer gering.

Bij deze screening worden geen nevenbevindingen verwacht.

Screening op GALK deficiëntie is niet overwogen in het rapport van de gezondheidsraad in 2005.¹¹ De commissie deelt GALK deficiëntie op grond van het bovenstaande in categorie 2B is. De test is voldoende gevalideerd, maar de gezondheidswinst is beperkter dan voor andere, ernstigere stofwisselingsziekten.

3.2 Argininosuccinurie, Argininosuccinate lyase deficiëntie (ASL) (OMIM 207900)

3.2.1 Aard en beloop van de ziekte

Argininosuccinurie, Argininosuccinate lyase deficiëntie (ASL) is een autosomaal, recessief overervende ziekte. ASL is een defect van de ureumcyclus. ASL presenteert als hyperammoniemische encephalopathie. Er is vaak sprake van hyperammonemie in de neonatale periode. Hieraan voorafgaand worden symptomen gezien als slecht drinken, braken, hypotonie en lethargie. De late onset vorm kan zich in de kinderleeftijd presenteren, hierbij hoeven geen periodes van hyperammonemie voor te komen. Over het algemeen geldt dat de hyperammonische crises minder voorkomen dan bij de proximale ureumcyclusdefecten

(UCD's). De toekomstverwachting is echter slechter. Er bestaat een groot risico op neurocognitieve schade. Bovendien zijn lever ziekte (cirrhose en maligniteiten van de lever) en hoge bloeddruk beschreven. Tevens staan gedragsafwijkingen en epilepsie meer op de voorgrond dan bij de andere UCD's. Gevolgen van de hyperammoniemische crises in de neonatale periode zijn uitgebreide hersenschade en hersenatrofie.¹⁰⁶

3.2.2 *Behandelbaarheid*

De behandeling bestaat uit een eiwit-beperkt dieet met zo nodig toevoeging van essentiële aminozuren. Daarnaast worden stikstof-scavengers gegeven om de belasting voor het stikstof-metabolisme, uitscheiding door de ureum-cyclus, te vermijden. Daarnaast is preventie van catabolisme middels adequate voeding noodzakelijk.¹⁰⁷ In diermodellen zijn de mogelijke effecten van stikstofmonoxide (NO) bestudeerd. NO zou bij deze ziekte mogelijk ook een rol spelen in de slechte prognose. Van deze therapie zijn de effecten voor de patiënt nog niet bekend.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

3.2.3 *De test voor ASL deficiëntie*

Er is een betrouwbare methode voor screening op ASL deficiëntie. Citrulline kan in de hielprik bloedspot gemeten worden en is in Duitsland en de VS reeds toegepast. Citrulline waarden van 100-300 umol/l worden bij deze ziekte gevonden.

Een eventuele 2nd tier techniek zou meting van argininosuccinaat kunnen zijn. Echter dit vertraagt het verkrijgen van een uitslag wat niet wenselijk is, gezien de mogelijk zeer vroege neonatale presentatie.

Er zijn nevenbevindingen bij de screening, namelijk CNLT1, citrine deficiëntie en pyruvate carboxylase deficiëntie. Dit zijn redelijk goed behandelbare stofwisselingsziekten.

Studies over lange termijngevolgen van screening en behandeling laten echter zien dat ondanks het handhaven van normale ammoniak concentraties in een serie van 17 patiënten bij 29 % een laag-normaal IQ werd vastgesteld. De behandeling heeft echter niet geleid tot effectieve preventie van neurocognitieve schade.¹¹⁰

De commissie deelt de ziekte op grond van bovenstaande in categorie 2B in en adviseert ASL niet op te nemen in de neonatale screening.

Ziekten in categorie 3

4.1 **Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD/glutaaracidurie type 2) (OMIM 231680)**

4.1.1 *Aard en beloop van de ziekte*

Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD, ook bekend als glutaaracidemie type II) is een groep van autosomaal recessieve ziekten van de mitochondriële vetzuuroxidatie en katabolisme van vertakte keten aminozuren, lysine, en choline.¹¹¹ Mutaties in minimaal 3 betrokken genen kunnen aanleiding geven tot een deficiënte intramitochondriële acyl-CoA dehydrogenering en daarmee een verminderde elektronentransport van de acyl-CoA's naar ubiquinon.

De klinische kenmerken variëren qua ernst en debuutleeftijd en zijn onderverdeeld in drie fenotypes: acute neonatale presentatie met aangeboren afwijkingen (meestal cystenieren of dysplastische nieren), acute neonatale presentatie zonder afwijkingen en acute/chronische relatief mildere presentatie, die kan variëren van de jonge kinderleeftijd tot volwassenheid.¹¹¹

4.1.2 *Behandelbaarheid*

Er is geen effectieve behandeling voor MADD-patiënten (typen I en II) die zich vroeg presenteren.¹¹¹ Complete enzymdefecten zijn geassocieerd met congenitale afwijkingen en vroeg overlijden.¹¹⁷ Voor de mildere (type III) patiënten bestaat behandeling uit riboflavine, glycine en carnitine en een dieet beperkt in vet en eiwit. Deze ervaring is gebaseerd op case studies en single-center kleine cohortstudies. De suppletie met natrium D,L-3-hydroxybutyraat heeft een experimenteel karakter en is gebaseerd op case reports.¹¹⁸⁻¹²⁰

4.1.3 *Test voor MADD*

Via tandem massaspectrometrie en acylcarnitineprofilering in hielprik bloed is het mogelijk om pasgeborenen met MADD op te sporen.¹²³ In het screeningslab is geen second tier techniek nodig.

In Nederland zijn momenteel 4 kinderen met MADD die kunnen worden beschouwd als ‘bijvangst’ van het (pilot-) screeningsprogramma sinds 2003. Omgekeerd bestaat de theoretische mogelijkheid dat, afhankelijk van welke MADD-markers worden gehanteerd, de volgende ‘aandoeningen’ worden geïdentificeerd: C4 (SCAD, EE, IBG, FIGLU), C5 (IVA, 2MBG, EE). C6 (MCAD, MCAD-het), C8 (MCAD, MCAD-het, MCAD-mat), C10 (MCAD, MCAD-het), C5-DC (GA-I, MCAD), C12:1 (VLCAD-het, VLCAD), C12 (CPT-II, CACT, VLCAD, VLCAD-het), C14:2 (VLCAD, LCHAD/MTP, VLCAD-het), C14:1 (VLCAD, VLCAD-het, LCHAD/MTP), C14 (CPT-II, VLCAD, CACT, VLCAD-het, LCHAD/MPT), C4/C2 (SCAD, IBG, EE, FIGLU), C4/C3 (EE, IBG, FIGLU, SCAD), C5/C0 (IVA, 2MBG, EE), C5/C2 (IVA, 2MBG, EE), C5/C3 (IVA, EE, 2MBG), C8/C2 (MCAD, MCAD-mat, MCAD-het), C5-DC/C5-OH (GA-I, GA-I-mat), C14:1/C2 (VLCAD, LCHAD/MPT, VLCAD-het), C14:1/C16 (VLCAD, VLCAD-het, LCHAD/MTP).²⁵

Er zijn landen waar MADD is opgenomen in het programma van het neonatale bevolkingsonderzoek. Er is echter opvallend weinig literatuur beschikbaar die deze screening evalueert, wat deels veroorzaakt wordt door de extreem lage prevalentie van de aandoening. Er is een cohortstudie van 3 prospectief gescreende MADD-patiënten, op basis van ETF-A mutaties: twee kinderen zijn ondanks behandeling overleden. Op basis van deze beperkte gegevens kan de aandoening niet in categorie 2b opgenomen worden. Complicerende factoren zijn de lage

prevalentie; er bestaan meerdere aandoeningen binnen het spectrum van MADD; het is onduidelijk of tandem massaspectrometrie een goede methode is om de relatief milde/behandelbare varianten van MADD op te sporen; er zijn geen studies die laten zien dat er voor MADD een bewezen testmethode bestaat.

In het vorige rapport van de Gezondheidsraad wordt MADD geplaatst in categorie 3 omdat de aandoening niet goed behandelbaar is.¹¹ Er zijn sindsdien geen nieuwe gepubliceerde inzichten. De commissie blijft van mening dat MADD in categorie 3 thuis hoort.

4.2 Citrulinemie Type 1 (OMIM 215700)

4.2.1 Aard en beloop van de ziekte

Citrulinemie type 1 is een autosomaal, recessieve overervende ziekte. Klassieke CTLN1 presenteert meestal als een ernstige, levensbedreigende, metabole ontregeling in de neonatale periode veroorzaakt door hyperammoniemie. Er bestaat echter ook een late onset vorm die zich van kinderleeftijd tot op volwassen leeftijd kan presenteren. Hierbij treden symptomen op als verminderd bewustzijn, gedragsveranderingen, abnormale bewegingen, prikkelbaarheid en convulsies. De ziekte kan zich ook manifesteren met stroke-like episoden of fulminant lever falen. Gevolgen van de hyperammoniemie in de neonatale periode zijn uitgebreide hersenschade en hersenatrofie.

Er is sprake van fenotypische variabiliteit: Er bestaat een neonatale vorm en een volwassen vorm, naast een mildere vorm die ook op de kinderleeftijd voorkomt. Deze diversiteit wordt verklaard door verschillen in residuele enzymactiviteit. Een deel van de variabiliteit blijft echter nog onverklaard.

4.2.2 Behandelbaarheid

De behandeling bestaat uit een eiwit-beperkt dieet met zo nodig toevoeging van essentiële aminozuren. Daarnaast wordt medicatie gegeven om stikstof weg te vangen en zo de belasting voor de ureum-cyclus te vermijden. Levertransplantatie is eveneens een optie.¹⁰⁷ Een prospectieve behandeling van ureum cyclus defecten resulteert in een verbeterde uitkomst. Er blijft echter een risico op hyperammoniemie bestaan, zoals bij infecties/ koorts.^{15,112} Neonatale screening op CTLN1 heeft aangetoond dat identificatie van patiënten in de presymptomatische periode de hyperammoniemische encephalopathie kan voorkomen.

Screening in Zuidwest Duitsland heeft met 10 jaar screening uit een totaal van 1.084.195 pasgeborenen 4 patiënten met klassieke CTLN1 en 6 patiënten met een milde vorm gedetecteerd. Drie van de patiënten met de klassieke vorm waren echter al symptomatisch op het moment dat de uitslag van de hielprik bekend werd. In Australië zijn in de periode van 2002 tot 2012: 3 kinderen met CTLN1 gediagnosticeerd (uit 1.551.200 geboorten).

4.2.3 *Test voor citrulinemie type 1*

De screeningsmethode bestaat uit de bepaling van citrulline in het hielprikbloed. Deze bepaling is sensitief.¹¹³ Ratio's van aminozuren met citrulline kunnen nevenbevindingen verminderen.²¹

Nevenbevindingen bestaan uit citrine deficiëntie, argininosuccinate lyase (ASL) deficiëntie en pyruvate carboxylase deficiëntie. Citrine deficiëntie is overigens zeer zeldzaam in de niet Aziatische bevolking. Pyruvaat carboxylase deficiëntie is zeer zeldzaam. Het is niet goed duidelijk of deze aandoening behandelbaar is.

De commissie is van mening dat de gezondheidswinst door screening op citrulinemie type 1 onvoldoende is aangetoond, en plaatst de ziekte in categorie 3.

Literatuur

-
- 1 Horster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B e.a. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007; 62(2): 225-230.
 - 2 Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983; 308(15): 857-861.
 - 3 Meer SB van der, Poggi F, Spada M, Bonnefont JP, Ogier H, Hubert P e.a. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1994; 125(6 Pt 1): 903-908.
 - 4 Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998; 78(6): 508-512.
 - 5 Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(2-3): 383-389.
 - 6 Zytkevich TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM e.a. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001; 47(11): 1945-1955.
 - 7 Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2304-2312.
 - 8 Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(3): 350-360.
-

- 9 Campbell CD, Ganesh J, Ficicioglu C. Two newborns with nutritional vitamin B12 deficiency: challenges in newborn screening for vitamin B12 deficiency. *Haematologica* 2005; 90(12 Suppl): ECR45.
- 10 Marble M, Copeland S, Khanfar N, Rosenblatt DS. Neonatal vitamin B12 deficiency secondary to maternal subclinical pernicious anemia: identification by expanded newborn screening. *J Pediatr* 2008; 152(5): 731-733.
- 11 Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: publicatienr. 2005/11.
- 12 De Sain-van der Velden MGM, Bosch AM, Prinsen BHCMT, van Hasselt PM, Hofstede F, Wijburg FA, Visser G. Uitbreiding neonatale screeningsprogramma met propionacidemie en methylmalonacidemie is zinvol. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 36, 167-169. 2011.
- 13 Lee TM, Addonizio LJ, Barshop BA, Chung WK. Unusual presentation of propionic acidemia as isolated cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32 Suppl 1: S97-101.
- 14 Grunert SC, Mullerleile S, De SL, Barth M, Walter M, Walter K e.a. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 6.
- 15 Lindner M, Ho S, Kolker S, Abdoh G, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn screening for methylmalonic acidurias--optimization by statistical parameter combination. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3): 379-385.
- 16 Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(5): 469-477.
- 17 Lopriore E, Gemke RJ, Verhoeven NM, Jakobs C, Wanders RJ, Roeleveld-Versteeg AB e.a. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: phenotype, residual enzyme activity and outcome. *Eur J Pediatr* 2001; 160(2): 101-104.
- 18 Morris AA, Olpin SE, Brivet M, Turnbull DM, Jones RA, Leonard JV. A patient with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with a mild phenotype. *J Pediatr* 1998; 132(3 Pt 1): 514-516.
- 19 Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriksz C, Preece MA, Chakrapani A. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(5): 815.
- 20 Iacobazzi V, Convertini P, Infantino V, Scarcia P, Todisco S, Palmieri F. Statins, fibrates and retinoic acid upregulate mitochondrial acylcarnitine carrier gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388(4): 643-647.
- 21 Region 4 database. 2015. Internet: <https://www.region4genetics.org/> geraadpleegd 1 april 2015.
- 22 Iacobazzi V, Pasquali M, Singh R, Matern D, Rinaldo P, mat di San FC e.a. Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. *Am J Med Genet A* 2004; 126A(2): 150-155.
- 23 Lee BH, Kim YM, Kim JH, Kim GH, Kim JM, Kim JH e.a. Atypical Manifestation of CPT1A Deficiency: Hepatosplenomegaly And Nephromegaly 4. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;
- 24 Fingerhut R, Roschinger W, Muntau AC, Dame T, Kreischer J, Arnecke R e.a. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. *Clin Chem* 2001; 47(10): 1763-1768.
-

- 25 McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA e.a. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011; 13(3): 230-254.
- 26 Albers S, Marsden D, Quackenbush E, Stark AR, Levy HL, Irons M. Detection of neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency by expanded newborn screening with tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2001; 107(6): E103.
- 27 Bonnefont JP, Bastin J, Behin A, Djouadi F. Bezafibrate for an inborn mitochondrial beta-oxidation defect. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 838-840.
- 28 Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, Roe DS, Wallace M, Garritson BK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy 1. *Neurology* 2008; 71(4): 260-264.
- 29 Daum RS, Scriver CR, Mamer OA, Delvin E, Lamm P, Goldman H. An inherited disorder of isoleucine catabolism causing accumulation of alpha-methylacetoacetate and alpha-methyl-beta - hydroxybutyrate, and intermittent metabolic acidosis 1. *Pediatr Res* 1973; 7(3): 149-160.
- 30 Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: a review. *Mol Genet Metab* 2006; 89(4): 289-299.
- 31 Catanzano F, Ombrone D, Di SC, Rossi A, Nosari N, Scolamiero E e.a. The first case of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency identified by expanded newborn metabolic screening in Italy: the importance of an integrated diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 Suppl 3: S91-S94.
- 32 Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report 2. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 507-514.
- 33 Pasquali M, Monsen G, Richardson L, Alston M, Longo N. Biochemical findings in common inborn errors of metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2): 64-76.
- 34 Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, Bentler K, Gaviglio A, Harding CO e.a. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening 15. *Pediatrics* 2011; 128(1): e246-e250.
- 35 Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(1): 23-28.
- 36 Perez-Cerda C, Garcia-Villoria J, Ofman R, Sala PR, Merinero B, Ramos J e.a. 2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase (MHBDD) deficiency: an X-linked inborn error of isoleucine metabolism that may mimic a mitochondrial disease 1. *Pediatr Res* 2005; 58(3): 488-491.
- 37 Longo N, mat di San FC, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2): 77-85.
- 38 Lee NC, Tang NL, Chien YH, Chen CA, Lin SJ, Chiu PC e.a. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1): 46-50.
- 39 Boer L de, Kluijtmans LA, Morava E. Primary Carnitine (OCTN2) Deficiency Without Neonatal Carnitine Deficiency. *JIMD Rep* 2013; 10: 39-40.
-

- 40 Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C e.a. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(6): 1011-1017.
- 41 Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(4): 421-427.
- 42 Touw C, Aldenhoven M. Presenterende symptomen bij het syndroom van Hurler: handvatten voor een eerdere diagnose? *Tijdschrift voor kindergeneeskunde* 2014; 4: 149-154.
- 43 Ru MH de, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N e.a. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure 1. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 55.
- 44 Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD e.a. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome 1. *Blood* 1996; 87(11): 4894-4902.
- 45 Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ e.a. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *The Storage Disease Collaborative Study Group* 1. *Blood* 1998; 91(7): 2601-2608.
- 46 Aldenhoven M, Orchard P. Predictors of Long-Term Clinical Outcome in Hurler Syndrome Patients after Successful Hematopoietic Cell Transplantation: An International Study. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 14 A.D.; 20(2): S78-S79.
- 47 Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(1): 123-145.
- 48 Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R e.a. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013; 121(19): 3981-3987.
- 49 Poe M, Escolar M. MPS I: Age at transplant is associated with better long-term developmental outcomes. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 11: 119.
- 50 Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P e.a. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1960-1969.
- 51 Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J e.a. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004; 144(5): 581-588.
- 52 Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M e.a. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007; 90(2): 171-180.
-

- 53 Scott CR, Elliott S, Buroker N, Thomas LI, Keutzer J, Glass M e.a. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2013; 163(2): 498-503.
- 54 Kingma SD, Langereis EJ, de Klerk CM, Zoetekouw L, Wagemans T, Ijlst L e.a. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 99.
- 55 Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP e.a. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981; 31(10): 1241-1249.
- 56 Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD e.a. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49(4): 512-517.
- 57 Engelen M, Kemp S, de VM, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P e.a. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 51.
- 58 Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(9): 1465-1474.
- 59 Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005; 146(4): 528-532.
- 60 Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C e.a. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322(26): 1860-1866.
- 61 Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS e.a. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011; 118(7): 1971-1978.
- 62 Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, Jones RO, Steinberg SJ, Lorey F e.a. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): validation of a combined liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method. *Mol Genet Metab* 2009; 97(3): 212-220.
- 63 Sandlers Y, Moser AB, Hubbard WC, Kratz LE, Jones RO, Raymond GV. Combined extraction of acyl carnitines and 26:0 lysophosphatidylcholine from dried blood spots: prospective newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2012; 105(3): 416-420.
- 64 Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L e.a. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(9): 1761-1766.
- 65 Mercimek-Mahmutoglu S, Stoeckler-Ipsiroglu S, Adami A, Appleton R, Araujo HC, Duran M e.a. GAMT deficiency: features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. *Neurology* 2006; 67(3): 480-484.
- 66 Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S, Salomons GS, Creatine Deficiency Syndromes. In: *Gene Reviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794> geraadpleegd 1 april 2015.
-

- 67 Schulze A, Hoffmann GF, Bachert P, Kirsch S, Salomons GS, Verhoeven NM e.a. Presymptomatic treatment of neonatal guanidinoacetate methyltransferase deficiency. *Neurology* 2006; 67(4): 719-721.
- 68 Schulze A, Battini R. Pre-symptomatic treatment of creatine biosynthesis defects. *Subcell Biochem* 2007; 46: 167-181.
- 69 El-Gharbawy AH, Goldstein JL, Millington DS, Vaisnins AE, Schlune A, Barshop BA e.a. Elevation of guanidinoacetate in newborn dried blood spots and impact of early treatment in GAMT deficiency. *Mol Genet Metab* 2013; 109(2): 215-217.
- 70 Mercimek-Mahmutoglu S, Dunbar M, Friesen A, Garret S, Hartnett C, Huh L e.a. Evaluation of two year treatment outcome and limited impact of arginine restriction in a patient with GAMT deficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1): 155-158.
- 71 Pasquali M, Schwarz E, Jensen M, Yuzyuk T, DeBiase I, Randall H e.a. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(2): 231-236.
- 72 Ploeg AT van der, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372(9646): 1342-1353.
- 73 Hout HM van den, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT e.a. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112(2): 332-340.
- 74 Rigger T, Weinreich SS, van El CG, de Vries JM, van Gelder CM, Gungor D e.a. Severely impaired health status at diagnosis of Pompe disease: a cross-sectional analysis to explore the potential utility of neonatal screening. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3): 448-455.
- 75 Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL e.a. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68(2): 99-109.
- 76 Ploeg AT van der, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ e.a. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1396-1406.
- 77 Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA e.a. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999; 122 (Pt 8): 1589-1595.
- 78 Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, Theelen JP, Wevers RA, Gabreels FJ e.a. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000; 123 (Pt 5): 908-919.
- 79 Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984; 311(26): 1649-1652.
- 80 Verrips A, Wevers RA, van Spronsen FJ, Sikkens H. [The right medicine for cerebrotendinous xanthomatosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153(15): 726-727.
- 81 Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36(3): 78-83.
-

- 82 DeBarber AE, Luo J, Star-Weinstock M, Purkayastha S, Geraghty MT, Chiang JP e.a. A blood test for cerebrotendinous xanthomatosis with potential for disease detection in newborns. *J Lipid Res* 2014; 55(1): 146-154.
- 83 Stojkovic T, Vissing J, Petit F, Piraud M, Orngreen MC, Andersen G e.a. Muscle glycogenesis due to phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(4): 425-427.
- 84 Timal S, Hoischen A, Lehle L, Adamowicz M, Huijben K, Sykut-Cegielska J e.a. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* 2012; 21(19): 4151-4161.
- 85 Perez B, Medrano C, Ecay MJ, Ruiz-Sala P, Martinez-Pardo M, Ugarte M e.a. A novel congenital disorder of glycosylation type without central nervous system involvement caused by mutations in the phosphoglucomutase 1 gene. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(3): 535-542.
- 86 Preisler N, Laforet P, Echaniz-Laguna A, Orngreen MC, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S e.a. Fat and carbohydrate metabolism during exercise in phosphoglucomutase type 1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7): E1235-E1240.
- 87 Tegtmeier LC, Rust S, van SM, Ng BG, Losfeld ME, Timal S e.a. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014; 370(6): 533-542.
- 88 Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H(+)-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J* 2001; 20(21): 5940-5949.
- 89 Levchenko EN, Wilmer M, de Graaf-Hess AC, van den Heuvel LP, Blom H, Monnens LA. [From gene to disease: cystinosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(10): 476-478.
- 90 Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA e.a. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998; 18(4): 319-324.
- 91 Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002; 347(2): 111-121.
- 92 Gahl WA. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 2003; 162 Suppl 1: S38-S41.
- 93 Heil SG, Levchenko E, Monnens LA, Trijbels FJ, Van der Put NM, Blom HJ. The molecular basis of Dutch infantile nephropathic cystinosis. *Nephron* 2001; 89(1): 50-55.
- 94 Wameling MM, Struys EA, Jansen EE, Levchenko EN, Zijlstra FS, Engelke U e.a. Sedoheptulokinase deficiency due to a 57-kb deletion in cystinosis patients causes urinary accumulation of sedoheptulose: elucidation of the CARKL gene. *Hum Mutat* 2008; 29(4): 532-536.
- 95 Wameling MM, Struys EA, Jansen EE, Blom HJ, Vilboux T, Gahl WA e.a. Elevated concentrations of sedoheptulose in bloodspots of patients with cystinosis caused by the 57-kb deletion: implications for diagnostics and neonatal screening. *Mol Genet Metab* 2011; 102(3): 339-342.
- 96 Wendel U, Bremer HJ. Betaine in the treatment of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984; 142(2): 147-150.
- 97 Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG, Hendrickson C, Robinson DL, Wagner C e.a. Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; 91(2): 165-175.
- 98 Schiff M, Blom HJ. Treatment of inherited homocystinurias. *Neuropediatrics* 2012; 43(6): 295-304.
-

- 99 Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM, Rovers MM, van Hasselt PM. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *JAMA Neurol* 2014; 71(2): 188-194.
- 100 Tortorelli S, Turgeon CT, Lim JS, Baumgart S, Day-Salvatore DL, Abdenur J e.a. Two-tier approach to the newborn screening of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and other remethylation disorders with tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2010; 157(2): 271-275.
- 101 Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A e.a. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004; 50(10): 1769-1784.
- 102 Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen JV, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(8): 629-634.
- 103 Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Monch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(2): 399-407.
- 104 Janzen N, Illsinger S, Meyer U, Shin YS, Sander J, Lucke T e.a. Early cataract formation due to galactokinase deficiency: impact of newborn screening. *Arch Med Res* 2011; 42(7): 608-612.
- 105 Reich S, Hennermann J, Vetter B, Neumann LM, Shin YS, Soling A e.a. An unexpectedly high frequency of hypergalactosemia in an immigrant Bosnian population revealed by newborn screening. *Pediatr Res* 2002; 51(5): 598-601.
- 106 Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157C(1): 45-53.
- 107 Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M e.a. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32.
- 108 Mercimek-Mahmutoglu S, Moeslinger D, Haberle J, Engel K, Herle M, Strobl MW e.a. Long-term outcome of patients with argininosuccinate lyase deficiency diagnosed by newborn screening in Austria. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1): 24-28.
- 109 Nagamani SC, Lee B, Erez A. Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2): 10-14.
- 110 Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patiënts detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2009; 98(3): 273-277.
- 111 Frerman FE, Goodman SI. Chapter 103: Defects of Electron Transfer Flavoprotein and Electron Transfer Flavoprotein-Ubiquinone Oxidoreductase: Glutaric Acidemia Type II. In: Valle D, editor. *PrFont34Bin0BinSub0Frac0Def1Margin0Margin0Jc1Indent1440Lim0Lim1The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 2013:
- 112 Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991; 119(6): 923-928.
- 113 Sander J, Janzen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S e.a. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003; 162(6): 417-420.
- 114 Gezondheidsraad. Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/08.
-

- 115 Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A, Guttormsen AB, Iversen OE, Schneede J, Kase BF. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem.* 2004; 50: 1769-84.
- 116 Janzen N, Illsinger S, Meyer U, Shin YS, Sander J, Lücke T, Das AM. Early cataract formation due to galactokinase deficiency: impact of newborn screening. *Arch Med Res.* 2011; 42(7):608-12.
- 117 Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, Bross P, Skovby F, Gregersen N. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat* 2003; 22(1): 12-23.
- 118 Bonham JR, Tanner MS, Pollitt RJ, Manning NJ, Olpin SE, Downing M, Robertson L, Pourfarzam M, Bartlett K. Oral sodium 3-hydroxybutyrate, a novel adjunct to treatment for multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 101.
- 119 Hove JL van, Grunewald S, Jaeken J, e.a. D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet* 2003; 361(9367): 1433-5.
- 120 Dalkeith,T. Ellaway,CJ. Thompson,S. Dennison,B. Matar,W. Wilcken,B. Bhattacharya,K. The use of 3-hydroxybutyrate in patients with fat oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: S94.
- 121 La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2007; 53(7): 1364-9.
- 122 Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(4) :585-92.
- 123 McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, e.a. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med.* 2011; 13(3): 230-54.
-

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

