

Kritische evaluatie van de chemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten

W. RUITENBEEK, J. de JONG, W. M.J. HEIJS en J.M.F. TRIJBELS

Erfelijke stofwisselingsziekten vertonen een zeer heterogeen beeld zowel qua klinische als (bio-)chemische aspecten. De arts zal een voorselectie van verdachte patiënten maken, waarna het metabole laboratorium de chemische diagnostiek zo adequaat mogelijk dient uit te voeren. Een belangrijke factor daarbij is dat de juiste lichaamsvloeistoffen worden aangeboden, in combinatie met alle beschikbare relevante klinische informatie. De keuze van de uit te voeren onderzoeken hangt af van de medische vraagstelling. Ook oriënterend klinisch-chemisch onderzoek speelt in een vroege fase in de diagnostische procedure een voorname rol. De meest bekende metabole stoornissen worden genoemd met vermelding van richtinggevend vooronderzoek en juiste onderzoeksmateriaal. In het merendeel van de gevallen zal urine en serum noodzakelijk zijn voor een verantwoorde screening. Naast het geven van aanwijzingen over deze aspecten wordt ook het belang benadrukt van uitwisseling van informatie tussen de diverse aanvragende en uitvoerende specialisten. Deze verschillende aspecten zijn belangrijk bij het verhogen van de kwaliteit en de efficiëntie van het chemisch onderzoek voor het opsporen en vervolgen van patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte.

Trefwoorden: stofwisselingsziekten; metabole diagnostiek; aminoacidemieën; organoacidurieën; lichaamsvloeistoffen; informatie uitwisseling

Het opsporen van erfelijke stofwisselingsziekten vindt plaats in diverse stadia. En er zijn verscheidene disciplines bij betrokken. De eerste fase is nagenoeg altijd klinisch georiënteerd. Op basis van de symptomen en familieanamnese zal de betrokken kinderarts, internist, neuroloog of huisarts op de gedachte gebracht kunnen worden, dat er bij de patiënt een metabole route onvoldoende functioneert. Op een centraal klinisch-chemisch laboratorium zullen dan de eerste routinematige bepalingen gedaan worden. Veelal zal die fase gevolgd worden door metaboliëtonderzoek (aminozuren, organische zuren, enz.) op een laboratorium dat gespecialiseerd is in het vaststellen van erfelijke stoornissen in de stofwisseling. Soms is de dia-

gnose na het metaboliëtonderzoek al nagenoeg definitief te stellen, bijvoorbeeld bij fenylylketonurie en methylmalonacidurie. In andere gevallen is metaboliëtonderzoek richtinggevend voor vervolgonderzoek op enzym- en/of DNA-niveau. Of deze logische volgorde in de praktijk moet worden gevolgd, hangt af van onder andere de specificiteit van de symptomen en van de complexiteit van de in aanmerking komende laboratoriumtechnieken. Een meer directe weg kan uiteraard bewandeld worden als het type stofwisselingsziekte al bekend is binnen de familie van de verdachte patiënt.

Medische indicatie

De eerste aanwijzingen voor een eventuele stofwisselingsstoornis zullen verkregen worden via de symptomen en klachten bij de indexpatiënt, mogelijk ook via familieanamnese. Bij welke symptomen de (behandelend) arts aan een metabool defect moet denken komt hier niet uitvoerig aan de orde. Bij een uitgebreid scala aan symptomen en klachten kan een metabole stoornis de oorzaak zijn. Frequent bij stofwisselingsziekten voorkomende symptomen en klachten zijn: mentale en motorische retardatie, convulsies, lethargie, braken, hypoglycemie, absences, (sub-)coma, sudden infant death, failure to thrive, groeiretardatie, dysmorfieën, hypo/hypertonie, cardiomyopathie, nierstenen, knik in de ontwikkeling, myalgie, spraakstoornis, diarree, afwijkend EEG-patroon en vele andere. Een groot probleem is dat patiënten dikwijls een combinatie van symptomen vertonen, die niet in alle details voldoet aan het in de literatuur beschreven beeld. Het is niet verwonderlijk dat de fenotypen van stofwisselingsziekten zo verschillend zijn. Immers de aard en locatie van metabole defecten zijn zeer divers. Het betreft enzymatische en transportdefecten in bepaalde celorganellen (lysosomen, mitochondriën, peroxisomen), die systemisch van aard kunnen zijn. Maar ook weefselspecifieke defecten, waarbij één of enkele organen (o.a. hersenen, lever, nier, spier) zijn aangedaan, zijn bekend. Momenteel zijn meer dan vijfhonderd verschillende erfelijke stoornissen in de stofwisseling bekend.

Het is uiteraard geen eenvoudige zaak om bij de juiste patiënt het juiste metabool defect te overwegen. De mate van ervarenheid van de arts speelt een grote rol bij het combineren van de klinische signalen tot een werkzame en juiste differentiaal diagnose. In de literatuur is veel informatie te vinden over de medische indicatiestelling bij zowel metabole ziekten in het algemeen (1-3) als over meer specifieke ziektebeelden (4-11). Het nut van klinische informatie als onderdeel van het totale proces om tot een metabole

Laboratorium voor Kindergeneeskunde & Neurologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Correspondentie: Dr. W. Ruitenbeek, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, 424 Laboratorium voor Kindergeneeskunde & Neurologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
E-mail: w.ruitenbeek@ckslkn.azn.nl

diagnose te komen werd ook onderstreept op het jubileumcongres van de Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria (SKZL) (12).

Oriënterend klinisch-chemisch onderzoek vooraf

De resultaten van verscheidene klinisch-chemische analyses, in een vroeg stadium op een min of meer routinematige wijze uitgevoerd, kunnen richtinggevend zijn voor het diagnostisch vervoltraject.

Bloedgasanalyse

Een van de eerste oriënterende onderzoeken zal zijn de bloedgas-analyse, zeker wanneer er sprake is van metabole ontregeling bij de patiënt. Deze analyse is niet alleen van wezenlijk belang voor het bewaken van de vitale functies van de patiënt. Een verlaagde bloed pH bijvoorbeeld kan een eerste aanwijzing zijn voor een forse productie van organische zuurmoleculen. Diverse defecten in het catabolisme van aminozuren gaan gepaard met acidose. Defecten in de vetzuurverbranding laten soms acidose zien. Een verlaagde capaciteit tot oxideren van pyruvaat kan leiden tot lactaat acidose.

Glucose-spiegel

Vanzelfsprekend is kennis over de glucosespiegel in bloed zeer belangrijk. Een verlaagde glucosespiegel kan duiden op een endocrinologisch probleem, bijvoorbeeld hyperinsulinisme, maar ook op een gestoorde gluconeogenese of een defect in de glycogenolyse. Soms zijn de consequenties van een stoornis in een ander deel van de energiehuishouding zo ernstig, dat daardoor hypoglycemische periodes ontstaan. Dit kan met name bij stoornissen in de mitochondriële vetzuuroxidatie optreden. Het achterwege blijven van een adequate ketozuurproductie tijdens een hypoglycemische periode kan duiden op een probleem in het vetzuurverbruik.

Ammoniakspiegel

Diverse stoornissen zijn geassocieerd met een verhoogde ammoniakspiegel in bloed. Verhoogd ammoniak wordt natuurlijk gezien bij slecht functioneren van de ureumcyclus. Dit kan ten gevolge van een primair enzymdefect in deze cyclus voorkomen. Maar de ammoniakverhoging kan ook het gevolg zijn van verlies van metabole functies van de lever. Secundair aan het primaire enzymdefect wordt hyperammonemie ook bij bepaalde organisch zuursyndromen aangetroffen, zoals bij propion- en methylmalonacidurie.

Lactaatspiegel

Een verhoogde lactaatspiegel in bloed kan een indicatie zijn voor een stoornis in de pyruvaatomzetting (mitochondriële encephalomyopathieën, pyruvaat carboxylase deficiëntie), maar wordt ook gezien bij enkele typen stoornissen in het glycogeen/glucose metabolisme (glycogeen synthetase deficiëntie, debrancher enzym deficiëntie, glucose-6-fosfatase deficiëntie, glucose-6-fosfaat transporter deficiëntie, fosforylase kinase deficiëntie, fructose-1,6-difosfatase deficiëntie) en bij enkele vormen van organische zuursyndromen. Verder kan stress en ischemie ge-

makkelijk hoge bloed lactaatconcentraties veroorzaken.

Urinezuurspiegel

Een verhoogd of verlaagd urinezuurgehalte in bloed kan duiden op een enzymatisch defect in het purine-metabolisme; afhankelijk van de locatie van het enzymdefect is de concentratie van het urinezuur verhoogd dan wel verlaagd.

Serum-enzymen

Verhoogde transaminase activiteiten in bloed worden gezien bij patiënten met een aangetaste lever, maar eveneens bij patiënten met bepaalde typen deficiëntie in de vetzuuroxidatie (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie, carnitine palmitoyltransferase deficiëntie, glutaaracidurie type II), in de ureumcyclus en in het suikercatabolisme (debrancher enzym deficiëntie, brancher enzym deficiëntie, spieren lever-type fosforylase deficiëntie, fosforylase kinase deficiëntie, galactosemie, hereditaire fructose intolerantie). Een specifieke toename van creatine kinase activiteit in serum treedt op bij enkele vormen van gestoorde vetzuuroxidatie (zeer-lang-keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie, lang-keten-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie, carnitine palmitoyltransferase II deficiëntie, glutaaracidurie type II). Ook bij enkele typen glycogeenstapelingsziekten is de serum creatine kinase verhoogd. Een geïsoleerde verhoging van lactaat dehydrogenase kan duiden op lysinurische eiwitintolerantie (LPI of dibasische aminoacidurie).

Hemoglobinegehalte

Een verlaagd hemoglobinegehalte kan eveneens van diagnostisch belang zijn, daar anemie bij enkele, meest vrij zeldzame, typen stofwisselingsziekten voorkomt.

Voor meer gedetailleerde informatie over oriënterend bloedonderzoek bij verdenking op een metabole stoornis wordt verwezen naar ref. 13.

Urine-analyse

Ook in urine kunnen enkele eenvoudige oriënterende onderzoeken van nut zijn. Een min of meer specifieke geur kan reeds een goede aanwijzing zijn voor een specifieke metabole stoornis, b.v. isovaleriaanacidurie (zweetvoetengeur), maple-syrup urine disease (verbrande suikergeur), trimethylaminurie (visgeur). Met een multifunctionele dipstick kunnen verscheidende parameters simpel en snel semikwantitatief worden gemeten. Zo kunnen het eiwit- en glucosegehalte informatie opleveren over het functioneren van de nier-tubuli. Nitriet en/of sulfiet verhogingen wijzen veelal op bacteriële contaminatie. Maar een verhoogde sulfietexcretie kan ook veroorzaakt zijn door een primaire of secundaire deficiëntie van sulfiet oxidase. Een duidelijk positieve ketonentest maakt een stoornis in de vetzuuroxidatie of ketogenese minder waarschijnlijk. Een positieve ketonentest kan overigens een indicatie vormen voor een defect in de ketolyse, voor propionacidemie of voor methylmalonacidurie. Bij de interpretatie van de ketonentest moet men zich

Tabel 1. Belangrijke parameters voor het oriënterend onderzoek

Parameter	Kan afwijkend zijn bij patiënten met:
<i>Bloed/serum/plasma</i>	
Bloedgas	organisch zuursyndroom, mitochondriële (encefalo-)myopathie, enkele glycogeenstapelingsziekten, stoornis in vetzuuroxidatie, ureumcyclus defecten, fructose intolerantie, biotinidase deficiëntie
Glucose	stoornis in glucose/glycogeen metabolisme, stoornis in vetzuuroxidatie, fructose intolerantie, pyruvaat carboxylase deficiëntie
Ammoniak	ureumcyclus-defect, leverfunctiestoornissen, enkele organisch zuursyndromen, pyruvaat carboxylase deficiëntie
Lactaat	mitochondriële (encefalo-)myopathiën, gluconeogenese defecten, enkele glycogeenstapelingsziekten, biotinidase deficiëntie, stress
Urinezuur/uraat	purine metabolisme defect, glucose-6-fosfatase deficiëntie, molybdeen cofactor deficiëntie
Transaminases	leverfunctiestoornissen, tyrosinemie, enkele stoornissen in vetzuuroxidatie, ureumcyclus en suikercatabolisme (o.a. galactosemie)
Creatine kinase	enkele vormen van vetzuuroxidatiestoornissen en van glycogeenstapelingsziekten, glycolyse defect, spierversval
Hemoglobine	tyrosinemie, cobalamine deficiëntie, fosfofructokinase (PFK) deficiëntie, 5'-nucleotidase deficiëntie, Wilson disease, enkele vormen van porfyrie
<i>Urine</i>	
Nitriet	bacteriële verontreiniging
Sulfiet	bacteriële verontreiniging, sulfiet oxidase deficiëntie, molybdeen cofactor deficiëntie
Eiwit	niertubuli defect
Glucose	niertubuli defect, diabetes mellitus
Reductie	galactosemie, Fanconi syndroom, sulfiet oxidase deficiëntie, molybdeen cofactor deficiëntie, fructose intolerantie, bacteriële verontreiniging
Ketonen	overmatige ketogenese (b.v. bij vasten), propionacidemie, methylmalonacidemie, ketolyse defect, lactaat acidose, fenyketonurie, maple-syrup urine disease
Urinezuur/uraat	niertubuli defect, zie verder bij urinezuur/uraat in serum

bewust zijn van het feit, dat veel soorten ketonen-testen niet specifiek zijn voor acetoacetaat, maar reageren met diverse componenten met een ketogroep, zoals pyruvaat, aceton, 2-oxo-organische zuren, enz. Met een test op reducerend vermogen kunnen verhoogde concentraties van reducerende verbindingen als glucose, fructose en galactose aangetoond worden. Bij een positieve reductie bij neonaten moet men zeker bedacht zijn op galactosemie. Wel moet men zich bewust zijn van het feit, dat vermelde testen een beperkte specificiteit kunnen hebben en er met name gemakkelijk vals-positieve resultaten gevonden kunnen worden. Voor een eerste oriëntatie zijn ze echter heel bruikbaar.

Een verhoogd of verlaagd urinezuurgehalte kan in urine, evenals in serum, duiden op een gestoorde purine stofwisseling, en op glycogeen stapelingsziekte type I.

In tabel 1 zijn de belangrijkste parameters samengevat, die in aanmerking komen voor vooronderzoek. Daarbij zijn de meest bekende stofwisselingsziekten opgenomen, waarbij de parameter in het algemeen een verhoogde of verlaagde waarde laat zien. Daarnaast zijn enkele condities vermeld, die de interpretatie van de testresultaten kunnen bemoeilijken.

Type lichaamsvloeistof

Het komt veelvuldig voor dat van een patiënt òf serum òf urine wordt ingestuurd. Welk van beide lichaamsvloeistoffen wordt ingestuurd lijkt soms meer bepaald door praktische omstandigheden dan door overwegingen van diagnostische aard. Bij een sterke verdenking op een specifieke afwijking kan één type lichaamsvloeistof toereikend zijn. Bijvoorbeeld urine bij nierstenen. Bij minder specifieke verdenking, zoals in het gros van de aanvragen het geval is, zal naast urine ook serum of plasma noodzakelijk zijn voor een verantwoord diagnostisch onderzoek. In tabel 2 zijn een aantal belangrijke metabole stoornissen opgesomd met vermelding van de lichaamsvloeistof(fen), waarin de meest kenmerkende metabolieten aangetroffen kunnen worden.

Urine

Een voordeel van onderzoek van urine boven dat van serum is dat een beter tijdsgemiddelde verkregen wordt, zelfs indien een portie en geen 24-uurs urine gebruikt wordt. Voor een eerste diagnostisch onderzoek is overigens zelden een 24-uurs urine vereist. Veel schadelijke componenten worden door de niertubuli uit de bloedbaan verwijderd, waardoor hun

Tabel 2. Vereiste lichaamsvloeistoffen voor diagnostiek van de meest bekende categorieën stofwisselingsziekten (relatieve belang van onderzoek weergegeven door aantal + en ±)

	Urine	Serum/ Plasma	Ander materiaal
<i>Organoacidurieën/acidemieën</i>			
Methylmalonacidemie (MMA)	++	+	
Propionacidemie (PA)	++	+	
Isovaleriaanacidemie (IVA)	++	+	
Glutaaracidurie (GA)	++		
Biotinidase deficiëntie	+		
Hyperoxalurie	++		
<i>Aminoacidurieën/acidemieën</i>			
Fenylketonurie (PKU)	+	++	
Tyrosinemie	++	++	
Serine biosynthese defecten		+ (nuchter)	liquor +
Maple-syrup urine disease	++	++	
Niet-ketotische hyperglycinemie	+	++	liquor ++
Hyperhomocysteinemie		++	
Ureumcyclus defecten	++	++	
Cystinurie	++		
Fanconi syndroom	++	+	
<i>Purine/pyrimidine-defecten</i>			
	++		
<i>Vetzuuroxidatie-defecten</i>			
Very-long chain acyl-CoA DH def. (VLCAD)	± (crisis)	+	
Long-chain hydroxy- acyl- CoA-DH def. (LCHAD)	± (crisis)	+	
Medium chain acyl-CoA def. (MCAD)	+	+	
Short chain acyl-CoA DH def. (SCAD)	± (crisis)	+	
<i>Mitochondriopathieën</i>			
	+	+	liquor +
<i>Peroxisomopathieën</i>			
Biogenese defecten (o.a. Zellweger)	±	++	
Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP)		±	erythro- cyten ++
X-linked adrenoleukodystrofie (X-ALD)		+	
<i>Lysosomopathieën</i>			
Mucopolysaccharidosen	+		leuko's +
Oligosaccharidosen	+		leuko's +
Sfingolipidosen	±		leuko's ++
Lipidosen			leuko's ++
Siaalzuur stapeling	++		
Cystinose	+		
<i>Glucose/glycogeen homeostase defecten</i>			
	+	+	
<i>Overige defecten</i>			
Glycosyleringsdefecten (CDG)		++	
Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)	+	+	
Cholesterol biosynthese (o.a. SLO)		+	
Neurotransmitter metabolisme			liquor ++
γ-Aminoboterzuur (GABA) metabolisme			liquor ++
Biopterine biosynthese	+		liquor +

concentratie in urine veel hoger is dan in bloed. Ziektebeelden, die leiden tot accumulatie van organische zuren, kunnen daardoor gemakkelijker in urine dan in serum worden opgespoord. Tot deze groep behoren de belangrijkste klassieke organoacidurieën. Een deficiënte stap in de afbraakroute van een aminozuur vormt dikwijls de primaire oorzaak in deze groep van ernstige ziektebeelden.

Een tweede groep, waarbij urine de belangrijkste analysevloeistof is, is die waarbij nierafwijkingen een rol spelen. Een te geringe terugresorptie door niertubuli leidt tot een te hoge excretie van een aminozuur of groep aminozuren. Bekende voorbeelden zijn de generaliseerde aminoacidurie (Fanconi syndroom) en cystinurie. Bij nierstenen moet zowel het spectrum van de aminozuren, organische zuren als purines/pyrimidines bepaald worden, omdat (de homozygote vorm van) cystinurie, hyperoxalurie en xanthinurie de oorzaak van de steenvorming kunnen zijn. Een bijzonderheid is de lysinurische eiwit intolerantie (LPI). Het betreft hier een transportdefect voor de dibasische aminozuren arginine, lysine en ornithine, niet alleen in nier- maar ook in darmcellen. De uitscheiding van deze aminozuren is in de urine van LPI-patiënten extreem verhoogd, terwijl de bloedspiegels veel minder afwijkend of zelfs normaal zijn. Diagnosestelling via urineonderzoek is dan ook noodzakelijk.

Stoornissen in de afbraak van purines en pyrimidines zullen in het algemeen via urine-onderzoek opgespoord worden. Voor vervolgonderzoek is soms plasma gewenst. Plasma is ook gewenst bij immunodeficiënties, waarbij adenosine deaminase of purine nucleoside fosforylase defect kan zijn. Voor het aantonen van een 5'-nucleotidase deficiëntie zijn leukocyten vereist. In leukocyten kan desgewenst ook het nucleotidenpatroon bepaald worden

Een andere categorie stofwisselingsziekten, die via analyse van urine is op te sporen betreft een aantal van de lysosomale stapelingsziekten. Een afwijkend excretiepatroon van mucopolysacchariden, oligosacchariden of neuraminezuur duidt op respectievelijk een mucopolysaccharidose, oligosaccharidose of een neuraminezuur-transportprobleem. De mogelijkheden en beperkingen van dit type urineonderzoek komen elders in dit nummer uitvoerig aan de orde (14). Met name de lipidosen en sommige typen sfingolipidosen zijn niet via metaboliëten-analyse uit te sluiten.

Analyse van uitgescheiden suikers (oligo- of monosacchariden) kan ook andere ziektebeelden aan het licht brengen. Zo duidt het zogenaamde tetraglucosidebandje bijvoorbeeld op intracellulaire stapeling van glycogeen. Analyse van monosacchariden en polyolen met behulp van gaschromatografie kan via een verhoogde uitscheiding van galactose en galactitol de diagnose galactosemie opleveren. Bepaling van galalcoholen in urine kan leiden tot de diagnose cerebrotendineuze xanthomatose (CTX).

Serum/plasma

Onderzoek in serum of plasma is voor een aantal metabole stoornissen te prefereren boven onderzoek in urine. In een aantal gevallen is serum zelfs vereist voor het stellen van de diagnose. Een eerste indicatie

voor een peroxisomale ziekte kan verkregen worden door bepaling van concentraties en ratio's van zeerlangketen vetzuren en van de concentratie van fytaanzuur in serum. Analyse van vetzuren in serum kan een aanwijzing opleveren voor een defect in de oxidatie van lang-keten vetzuren. Zo is een verhoogde spiegel van tetradeceenzuur in serum indicatief voor een stoornis in de mitochondriële oxidatie van langketenvetzuren. Verder kan een verlaging in serum van het carnitinegehalte of een toename van veresterd carnitine duiden op een gestoorde vetzuurverwerking of een organisch zuursyndroom. Meer specifieke informatie over het type vetzuuroxidatiedefect kan verkregen worden via typering van de carnitine-esters in serum, de zogenaamde carnitine-esterprofilering. Urine-onderzoek kan indicaties opleveren voor defecten in de vetzuuroxidatie middels verhoogde excretie van vetzuurderivaten. Zo worden bij medium-chain-acyl-CoA dehydrogenase deficiënte patiënten glycine-conjugaten en vaak dicarbonzuren gevonden. Men moet er op bedacht zijn, dat bij meerdere patiënten met een lang-keten vetzuuroxidatiestoornis echter vaak alleen in zogenaamde crisisurine een verhoogde uitscheiding van vetzuurderivaten voorkomt. De klinische en/of metabole situatie van de patiënt is dan zodanig, dat het lichaam een fors beroep doet op het verbruik van vetzuren. Onderzoek van uitsluitend een willekeurige portie urine kan bij deze categorie dus vals-negatieve resultaten opleveren.

Voor het vaststellen van de glycosyleringsgraad van transferrine, die afwijkend is bij het zgn. carbohydrate-deficient-glycoprotein (CDG) syndroom, is ook serum vereist (15). Serumonderzoek is eveneens noodzakelijk voor het stellen van de diagnose Smith-Lemli-Opitz (SLO) syndroom, en andere ziekten waarbij het laatste gedeelte van de biosynthese van cholesterol in het geding is. Bij verdenking op dit soort afwijkingen wordt de eventuele accumulatie van precursors van cholesterol onderzocht.

Veel stoornissen in het catabolisme van aminozuren kunnen beter in serum dan in urine vastgesteld worden. Het organisch zuurpatroon in urine kan hierbij ondersteunend werken. Zo worden de diagnoses fenylketonurie (PKU), tyrosinemie, maple-syrup urine disease, hyperprolinemie, niet-ketotische hyperglycinemie en hyperhomocysteinemie in eerste instantie via serumanalyse gesteld. Defecten in de biosynthese van serine kunnen slechts in nuchter serum of in liquor opgespoord worden. Veelal beïnvloeden medicijnen het aminozaurspectrum in serum minder dan dat in urine. Zo stoort paracetamol alleen in urine. Antibiotica storen minder in serum dan in urine. Serum heeft ook het voordeel dat het beduidend minder onbekende componenten bevat dan urine, hetgeen de interpretatie van de analyse vereenvoudigt.

Liquor

Onderzoek in liquor is vereist in een klein aantal gevallen van erfelijke stofwisselingsziekten. De diagnose niet-ketotische hyperglycinemie kan slechts gesteld worden aan de hand van de ratio van de glycineconcentratie in liquor en serum. Het vaststellen van

afwijkingen in het γ -aminoboterzuur (GABA) metabolisme vereist eveneens analyse van liquor. Dit geldt ook voor defecten op het gebied van neurotransmitters en biogene amines (16,17). Liquor is zeker ook nuttig bij het opsporen van een gestoorde serinebiosynthese. Verder vertonen sommige patiënten met een mitochondrieel enzymdefect lactaataccumulatie alleen in liquor, bijvoorbeeld veel patiënten met het Leigh-syndroom.

In uitzonderlijke gevallen, wanneer secundaire factoren met betrekking tot aminozuren in serum het primaire defect kunnen maskeren, bijvoorbeeld bij ernstig leverlijden of parenterale voeding, kan liquoronderzoek uitkomst bieden.

Een nuttig overzicht van de mogelijkheden van liquorstudies met interessante voorbeelden is van de hand van Hoffmann, Surtees en Wevers (18). Men mag aannemen dat uitbreiding van liquoranalyse in de toekomst nog diverse nu onbekende defecten in enzymen of transportsystemen aan het licht zal brengen.

Uitwisseling van informatie

Voor een efficiënte metabole screening is het van groot belang dat de juiste klinische en klinisch-chemische gegevens worden doorgegeven aan het metabool georiënteerde laboratorium, dat het vervolgonderzoek zal gaan uitvoeren. De meeste van deze laboratoria in Nederland hebben hiertoe formulieren ontworpen, die toegespitst zijn op de betreffende vraagstelling en de specifieke mogelijkheden van het laboratorium. Een zo compleet en correct mogelijke invulling kan in de praktijk veel tijdsverspilling voorkomen, zowel bij de administratieve afhandeling als de uitvoering en interpretatie van de analyses. Op basis van deze informatie wordt namelijk door een ervaren metabool geschoolde chemicus, vaak in samenspraak met een ter zake deskundige kinderarts, een diagnostisch programma opgesteld. Het vermelden van alleen de verdenking op een min of meer specifiek ziektebeeld geeft in het algemeen veel minder informatie dan vermelding van de symptomen en klachten. Uit de opgegeven medische indicaties is niet altijd de ernst van de klinische situatie in te schatten. Melding van de patiënt door de aanvragende specialist bij de kinderarts Metabole Ziekten van het onderzoekcentrum is gewenst in die gevallen, waarbij een snellere screening dan gebruikelijk van belang is, bijvoorbeeld in acute levensbedreigende situaties voor het instellen van een dieet of medicatie, of het uitvoeren van een ingrijpende handeling. In dergelijke gevallen dient de komst van onderzoeksmateriaal bij het metabole laboratorium tijdig aangekondigd te worden.

Naast de medische indicatie is het van groot belang de medicatie nauwkeurig op te geven. Diverse soorten medicamenten kunnen een aantal analyses beïnvloeden. Zo verstoren derivaten van antibiotica het uitscheidingspatroon van aminozuren in urinemonsters in belangrijke mate. Het als anticonvulsief werkzame depakine induceert in veel patiënten een verhoogde spiegel van glycine (en alanine) in serum, urine en liquor. Ook geeft depakine in het profiel van de orga-

nische zuren een groot aantal extra metaboliëten en secundaire verhogingen van bekende metaboliëten te zien. Paracetamol laat een verantwoorde kwantificering van de urine fenylalanine spiegel niet toe. Allopurinol kan het urinezuur gehalte verlagen. Het is dus van groot belang bij de aanvraag een compleet overzicht van de toegepaste medicatie te geven.

Vanzelfsprekend kan de voedingstoestand van de patiënt ook een substantiële invloed op de resultaten van het metabole onderzoek hebben. Bijvoorbeeld toepassing van parenterale voeding op de aminozuurconcentraties. Een duidelijk afwijkend excretiepatroon van organische zuren kan veroorzaakt zijn door medium-chain-triglyceriden-voeding. Het oligosaccharidenpatroon vertoont specifieke banden bij baby's gevoed met moedermelk en kan afwijkend zijn bij het gebruik van voedingen die ongebruikelijke koolhydraten bevatten. Het ontbreken van ketonlichamen in urine heeft hoge diagnostische waarde indien de urine is verzameld tijdens een hypoglycemische periode. Van groot belang is daarom bij hypoglycemie aan te geven of de urine verzameld is in een hypoglycemische periode. Sommige diagnostische onderzoeken dienen in nuchtere lichaamsvloeistoffen te worden uitgevoerd, andere niet. Bij verdenking op bijvoorbeeld een vetzuuroxidatiestoornis verdient het sterk de voorkeur de organische zuren in een portie nuchtere ochtendurine te analyseren (patiënt niet laten vasten!). Bij verdenking op een mitochondrieel defect is een urineportie van overdag juist beter.

Uiteraard zijn de verkregen resultaten het best te interpreteren onder gestandaardiseerde condities. Zijn toepassing van speciale diëten of medicatie niet (op korte termijn) te vermijden, dan behoren ze in ieder geval vermeld te worden bij de aanvraag. Recent bij patiënt uitgevoerde functie- of belastingstesten (b.v. met arginine) en andere onderzoeken (b.v. met contrastvloeistof) kunnen direct de analyse storen of indirect via de stofwisseling problemen geven. Ook deze items dienen daarom bij de aanvraag genoteerd te worden.

Het metabole laboratorium dient van zijn kant er zorg voor te dragen, dat elke belangrijke bevinding zo snel mogelijk doorgegeven wordt aan de behandelend of aanvragend specialist. Dit betreft zowel resultaten, die positief in de richting van een bepaalde diagnose duiden, als resultaten die een diagnose uitsluiten. Hiermee kan immers veel onnodig onderzoek voorkomen worden, alsook tijdig vervolgonderzoek gepland worden. Terugkoppeling van de resultaten van het metabole onderzoek naar de klinisch chemicus van het verwijzend ziekenhuis zal de motivatie en coöperativiteit van het betrokken chemisch laboratorium zeker bevorderen.

Een veel voorkomend hiaat in de procedure van het metabole onderzoek is het terugkoppelen van de resultaten van door het metabole laboratorium geadviseerde aanvullend onderzoek. Slechts incidenteel is er feedback over een voorgestelde meting van bloed ammoniak of lactaat spiegel of vragen over voeding, medicatie en dergelijke, die belangrijk zijn voor de interpretatie van de bevindingen. Het zal dikwijls zeer nuttig zijn voor de betrokken patiënt wanneer de

resultaten met de klinische en/of chemische metabole specialist besproken worden. Zo nodig kan gezamenlijk een vervolgtraject uitgezet worden. Of kan de conclusie getrokken worden, dat een stofwisselingsziekte mag worden uitgesloten.

Tenslotte

Onderzoek naar metabole ziekten kan, via therapeutisch of preventief ingrijpen, veel schade en ellende voorkomen. Het dient tijdig en zo effectief mogelijk te worden uitgevoerd. Een wel overwogen keuze van de uit te voeren onderzoeken is daarbij een belangrijke stap. Het leeuwendeel van de aanvragen voor metabool onderzoek zal zo algemeen gericht zijn, dat naast urine ook serum/plasma nodig zal zijn. Bij voorkeur worden beide lichaamsvochten in dezelfde periode verzameld, zodat met name afwijkende concentraties in urine optimaal geïnterpreteerd kunnen worden.

Indien zich bij patiënt een crisissituatie voordoet is materiaal uit een dergelijke periode uitermate geschikt voor biochemische diagnostiek. Een nadeel van zo'n urinemonster kan zijn dat er veel medicatie is toegepast. Daarom dient, indien mogelijk, ook een portie urine tijdens een medicamentvrije of medicamentarme periode verzameld te worden.

In principe voldoet een portie urine voor de meeste onderzoeken en is een 24-uurs urine niet vereist. Zeker in een acute klinische situatie heeft het de voorkeur snel een portie urine bij het metabole laboratorium aan te leveren dan te wachten tot een 24-uurs urine verkregen is.

Uitwisseling van medische, maar zeker ook van klinisch-chemische data, is eveneens een essentiële voorwaarde voor een adequate uitvoering van metabool onderzoek. Diverse aspecten van het totale diagnostische proces kunnen verbeterd worden.

Literatuur

1. Saudubray J-M, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds.) New York. McGraw-Hill Inc. 1995; 327-400.
2. Various authors. In: *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosing of Metabolic Diseases* (Blau N, Blaskovics ME, Duran M, eds.) London. Chapman & Hall Medical. 1996; various chapters.
3. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy. *Pediatrics* 1998; 102: e69 en Internet <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/6/e69>.
4. Odievre M. Clinical presentation of metabolic liver disease. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 526-530.
5. Aicardi J. The inherited leukodystrophies: a clinical overview. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 733-743.
6. Poggi-Travert F, Heron B, Billette de Villemeur T, Spada M, Jouvett P, Charpentier C, Rabier D et al. Diagnostic des comas métaboliques chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1994; 1: 843-851.
7. Munnich A, Rotig A, Chretien D, Saudubray J-M, Cormier V, Rustin P. Clinical presentations and laboratory investigations in respiratory chain deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 262-274.
8. Simmonds HA, Duley JA, Fairbanks LD, McBride MB. When to investigate for purine and pyrimidine disorders.

- Introduction and review of clinical and laboratory indications. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 214-226.
9. Baumgartner MR, Poll-The BT, Verhoeven NM, Jakobs C, Espeel M, Roels F, Rabier D et al. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: a series of 27 patients. *Ann Neurol* 1998; 44: 720-730.
 10. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Current Opinion in Pediatrics* 1998; 10: 615-621.
 11. Verrotti A, Fuselli P, Pallotta R, Chiarelli F. Hypoglycemia in childhood: a clinical approach. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(suppl.1): 147-152.
 12. Holtrop S, van Gennip AH, Trijbels JMF, Duran M. Metabole ziekten. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1998; 23: 284-286.
 13. Blau N, Blaskovics ME, Duran M. Simple tests in urine and blood. In: *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosing of Metabolic Diseases* (Blau N, Blaskovics ME, Duran M, eds.). London. Chapman & Hall Medical. 1996; 3-11.
 14. De Jong JGN, Wevers RA, van den Berg CJM, Liebrand-van Sambeek MLF, van Rens AAET, Roelofs HGM. Diagnostiek van lysosomale stapelingsziekten. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 13-27.
 15. Wevers RA, Grünewald S, Huijben K, Smeitink JAM, de Rijk-van Andel JF. Congenitale defecten in de glycosylering: het CDG-syndroom. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 4-13.
 16. Hyland K. Neurochemistry and defects of biogenic amine neurotransmitter metabolism. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 353-363.
 17. Braütigam C, Wevers RA, Jansen RJT, Smeitink JAM, de Rijk-van Andel JF, Gabreëls FJM, Hoffmann GF. Bio-

chemical hallmarks of tyrosine hydrolase deficiency. *Clin Chem* 1998; 44: 1897-1904.

18. Hoffmann GF, Surtees RAH, Wevers RA. Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. *Neuropediatrics* 1998; 29: 59-71.

Summary

Critical evaluation of diagnosing inborn errors of metabolism. Ruitenbeek W, Jong J de, Heijs WMJ and Trijbels JMF. Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 31-37.

Both the clinical and (bio)chemical picture of inborn errors of metabolism is very heterogeneous. The physician will preselect the patients, suspected to suffer from a metabolic disease, and the metabolic laboratory has to perform the chemical diagnostics in an adequate way. Important is that the correct body fluids are offered, combined with all available adequate clinical information. Which analyses have to be performed depends on the clinical context. Clinical-chemical analyses also play an important role in the starting phase of the diagnostic procedure. Several inborn errors of metabolism have been included, and the informative clinical-chemical studies and correct type of body fluid(s) are mentioned. In the majority of patients a urine and serum sample will be required for adequate screening. Besides giving indications about these aspects the importance of exchange of information between the various applying and executing specialists is underlined. These various aspects are important for improving the quality and efficiency of the chemical analyses for detection and follow-up of patients suffering from an inborn error of metabolism.

Keywords: inborn errors of metabolism; metabolic diagnos-

Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 37-43

De waarde van het steroidprofiel in urine bij de diagnostiek en behandeling van endocriene stoornissen van gonaden en bijnier

C.M.G. THOMAS¹ en B.J. OTTEN²

Aan de hand van enkele illustratieve voorbeelden uit de Nijmeegse Universitaire Kinderkliniek gaat dit artikel in op de interpretatie die deze kliniek geeft aan het urinaire steroidprofiel bij de diagnostiek en behandeling van kinderen met endocriene stoornissen van gonaden en bijnier. Bepaling van individuele steroiden behorend tot de 17-ketogene steroiden en 17-hydroxycorticoiden levert een informatief urinair steroidprofiel op, waarvan de diagnostische waarde echter sterk afhangt van een adequate indicatie voor dit onderzoek. De belangrijkste indicatie is de klinische verdenking op overproductie van androgenen afkomstig uit de bijnieren zich uitend in pseudo-pubertas praecox op kinderleeftijd en in onregelmatige cyclus, hirsutisme of infertiliteit bij oudere adolescen-

ten. Het steroidprofiel kan ook specifieke enzymdeficiënties in de synthese van bijniersteroiden helpen detecteren, maar heeft beperkte waarde voor de diagnose syndroom van Cushing (omdat de karakteristieke verhoogde uitscheiding van cortisol- en cortisonderivaten ook voorkomt bij patiënten met alimentaire adipositas), evenals voor het aantonen van een verlaagde androgeenexcretie op kinderleeftijd (altijd laag).

Trefwoorden: urinair steroidprofiel; overproductie van androgenen; enzymdeficiëntie; congenitale adrenale hyperplasie; syndroom van Cushing; polycysteus ovariumsyndroom

Zowel internist, gynaecoloog als kinderarts worden in de dagelijkse praktijk geregeld geconfronteerd met klinische problemen die mogelijk wijzen op een endocriene stoornis in de productie van steroidhormonen (1,2,3). Dit betreft meestal de verdenking op een te vroege of overmatige productie van androgenen, al dan niet gebaseerd op aantoonbare specifieke enzym-

Afdeling Obstetrie-Gynaecologie en Afdeling Chemische Endocrinologie¹ en Afdeling Kindergeneeskunde², Academisch Ziekenhuis Nijmegen, St.Radboud

Correspondentie: Dr. C.M.G. Thomas, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St.Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.