

Uitbreiding neonatale screeningsprogramma met propionacidemie en methylmalonacidemie is zinvol

M.G.M. de SAIN-van der VELDEN¹, A.M. BOSCH², B.H.C.M.T PRINSEN¹, P.M. van HASSELT³, F. HOFSTEDÉ³, F.A. WIJBURG², en G. VISSER³

Per 1 januari 2007 is in Nederland de neonatale hieprikscreening uitgebreid. Propionacidemie (PA) en methylmalonacidemie (MMA) zijn hierin niet opgenomen. In dit artikel wordt een aantal casus beschreven die voordeel zouden hebben bij screening op PA en MMA. Wij adviseren dan ook om beide op te nemen in de hieprikscreening.

Trefwoorden: hieprikscreening; propionacidemie (PA); methylmalonacidemie (MMA); bloedspot

Op 1 januari 2007 werd het landelijke neonatale hieprikscreeningsprogramma in Nederland uitgebreid van 1 naar 14 stofwisselingsziekten. Het gaat hierbij om aandoeningen waarbij ernstige gezondheidsschade te voorkomen is en waarvoor een goede testmethode beschikbaar is. "Het gaat weliswaar om relatief kleine aantallen kinderen waarbij een aandoening wordt gevonden, maar de gezondheidswinst is hoog: het aantal extra gezonde levensjaren is groot en de kwaliteit van leven verbetert sterk" aldus het rapport van de gezondheidsraad (GR) in 2005 (www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/neonatale-screening). Technisch gezien is screening op veel meer stofwisselingsziekten mogelijk. Met behulp van electrospray ionisatie tandem massa spectrometrie (MS/MS) wordt de identificatie en kwantificering van verschillende acylcarnitines en aminozuren uitgevoerd. Hiermee kunnen verschillende vetzuuroxidatie stoornissen, organische zuren syndromen en verschillende defecten in het aminozuren spectrum worden opgespoord. Zo kunnen er meer dan 25 verschillende metabole ziektes worden geïdentificeerd met MS/MS. In Nederland is gekozen voor screening op een beperkt aantal metabole ziekten.

De keuze voor de ziekten waarop gescreend wordt is nog steeds voor een groot deel gebaseerd op de basisvoorwaarden voor screening zoals die in 1968 door Wilson en Jungner zijn geformuleerd voor de WHO.

UMC Utrecht / Wilhelmina kinderziekenhuis, Laboratorium Metabole en Endocriene Ziekten¹, AMC / Emma kinderziekenhuis, Afdeling Metabole ziekten² en UMC Utrecht / Wilhelmina kinderziekenhuis, Afdeling Metabole ziekten³

Correspondentie: dr. M.G.M. de Sain-van der Velden, UMC Utrecht/Wilhelmina kinderziekenhuis, HP KC.02.069.1, Lundlaan 6, 3584 CX Utrecht
E-mail: m.g.desain@umcutrecht.nl

De commissie van de Gezondheidsraad deelde in het advies uit 2005 stofwisselingsziekten die mogelijk in aanmerking zouden kunnen komen voor opname in het screeningsprogramma in 3 categorieën in: 1) ziekten waarbij aanzienlijke of onherstelbare schade is te voorkomen door vroege opsporing, 2) ziekten waarvoor minder bewijs is voor mogelijke preventie van gezondheidsschade en 3) ziekten waarvoor geen preventie van gezondheidsschade mogelijk is door vroege opsporing.

Door voortschrijdend inzicht, maar ook door verbeterde behandelingsmogelijkheden blijken ziekten die aanvankelijk in categorie 2 of zelfs in categorie 3 werden ingedeeld uiteindelijk toch in groep 1 thuis te horen.

Twee van de ziekten die door de GR in categorie 2 werden ingedeeld zijn propionacidemie (PA) en methylmalonacidemie (MMA). PA en MMA worden veroorzaakt door deficiënties van respectievelijk propionylCoA carboxylase en methylmalonylmutase (figuur 1). MMA en PA zijn ziektes die dezelfde marker hebben: propionylcarnitine (C3). Het toevoegen van deze marker aan het pakket te screenen primaire markers is eenvoudig.

In dit manuscript wordt uitbreiding van het huidige neonatale screeningsprogramma met PA en MMA opnieuw voorgesteld aan de hand van een aantal beschreven ziektegeschiedenissen van patiënten met bewezen PA en MMA.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt A is de oudste zoon van gezonde ouders. Op de leeftijd van 6 maanden ontwikkelde hij na een virale bovenste luchtweginfectie een acute extrapiramidale bewegingsstoornis. Na een epileptisch insult op de leeftijd van 9 maanden werd bij aanvullend onderzoek een lactaatacidose (plasma lactaat 5 mmol/l, normaal < 2,0 mmol/l) en hyperammoniemie (plasma ammoniak 187 µmol/l, normaal < 60 µmol/l) geconstateerd. De analyse van aminozuren in bloed, urine en liquor toonde een duidelijk verhoogde glycine concentratie. De analyse van organische zuren in de urine toonde sterk verhoogde concentraties van 3-hydroxypropionzuur, methylcitraat en propionylglycine passend bij de diagnose PA (figuur 1). Deze diagnose werd later bevestigd door middel van enzymonderzoek en mutatieanalyse. Ondanks behandeling met een streng eiwitbeperkt dieet en suppletie van essentiële aminozuren (zonder isoleucine en valine) ontwikkelde de patiënt

zich vrijwel niet. Nu, op de leeftijd van 17 jaar heeft hij een ernstige verstandelijke en lichamelijke beperking en ernstige dystonie.

Patiënt B is de jongere broer van patiënt A. Ouders zagen af van prenatale diagnostiek. Wel werd direct na de geboorte aanvullende diagnostiek verricht, waarbij bleek dat ook patiënt B PA had. Er werd direct gestart met dieetbehandeling met nachtelijke sondevoeding tot de leeftijd van 4 jaar om katabolisme te voorkomen. Patiënt B is thans 10 jaar, heeft een normale ontwikkeling doorgemaakt en bezoekt het reguliere basisonderwijs.

Patiënt C, een meisje, werd in verband met een vertraagde motorische ontwikkeling op de leeftijd van 10 maanden doorverwezen voor aanvullend onderzoek. Bij lichamelijk onderzoek werd een zuigeling gezien met een ernstige axiale hypotonie. De mentale ontwikkeling paste bij de leeftijd. Bij laboratoriumonderzoek werd in plasma een verhoogde concentratie van lactaat (6,1 mmol/l) en ammoniak (78 μ mol/l) gevonden. Bij aanvullend metabool onderzoek werd er in urine naast een verhoogde excretie van 3-hydroxypropionzuur, methylcitraat en propionylglycine een zeer sterk verhoogde uitscheiding van methylmalonzuur (14.000 mmol/mol kreatinine, normaal < 20 mmol/mol kreatinine) gevonden. In plasma waren er afwijkende concentraties van propionylcarnitine en methylmalonylcarnitine passend bij de diagnose MMA. Deze diagnose werd bevestigd door middel van mutatie onderzoek. De behandeling bestond aanvankelijk uit toediening van vitamine B12 intramusculair. Hiermee daalde de excretie van methylmalonzuur in de urine snel tot gemiddeld 2000 mmol/mol kreatinine. De behandeling werd uitgebreid met een milde eiwitbeperking. De hypotonie verdween volledig en de patiënte bleek de motorische ontwikkelingsachterstand geleidelijk in te halen.

Patiënt D, een meisje met een ongecompliceerde voorgeschiedenis behoudens lichte voedingsproblemen, presenteerde zich op de leeftijd van bijna 4 jaar in coma in aansluiting op een milde gastroenteritis na vier dagen frequent braken. Bij opname werd een ernstige

metabole acidose vastgesteld, met een sterk verhoogde anion-gap. Het bloedsuikergehalte was normaal. Aanvullend metabool onderzoek toonde afwijkende metaboliet concentraties passend bij de diagnose MMA. Behandeling werd direct gestart met vitamine B12 en carnitine. Haar bewustzijn herstelde binnen 24 uur, maar in de daaropvolgende dagen ontwikkelde zij een zeer ernstige dystonie. Dit dystone beeld heeft zich niet meer hersteld en de patiënt is thans volledig zorg afhankelijk. Na starten van de behandeling met vitamine B12 en een milde eiwitbeperking van de voeding is zij nooit meer ontspoord. Bij haar broertje, destijds 1 jaar oud, werd eveneens de diagnose MMA gesteld waarna direct behandeling gestart werd. Hij heeft tot op heden een volledig normale ontwikkeling doorgemaakt.

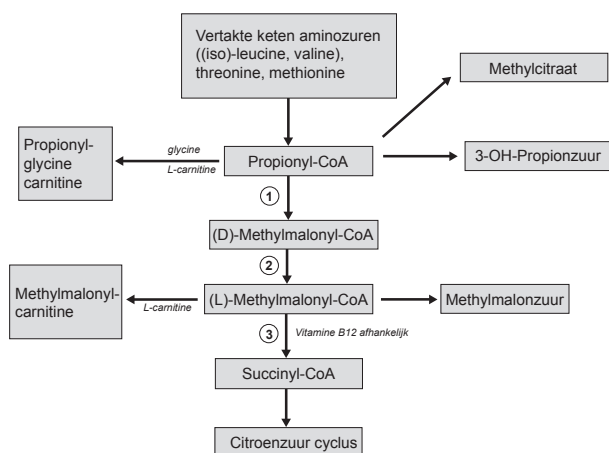
Discussie

De Gezondheidsraad heeft in 2005 aanbevolen om de ziekten PA en MMA niet op te nemen in het neonatale screeningsprogramma. De hier beschreven ziektegeschiedenissen laten echter duidelijk zien dat door vroegtijdige start van behandeling ernstige schade voorkomen kan worden.

In het rapport van de commissie wordt ten aanzien van PA gesteld dat de vroege manifestatie van deze ziekte maakt dat PA niet wordt opgenomen in het screeningsprogramma. Inderdaad zullen de meeste patiënten met de ernstige vorm van PA zich presenteren binnen de eerste levensweek en geen direct voordeel van de screening hebben. De hier beschreven ziektegeschiedenis van patiënt A toont aan dat er ook 'mildere' vormen van PA bestaan, waarbij de eerste problemen soms pas na maanden of jaren manifest worden. Bij deze groep patiënten kan behandeling in een presymptomatisch stadium gestart worden en juist deze groep zal dus wel degelijk baat kunnen hebben van vroegtijdige opsporing, zoals ook uit het beloop van patiënt B blijkt.

MMA is een van de meest frequent voorkomende organische zuren syndromen. Behandeling met vitamine B12 kan de restactiviteit van het enzym aanzienlijk verbeteren. Daarnaast is bij patiënten die geen of een gedeeltelijke vitamine B12 responsiviteit hebben (zoals patiënt C) eiwitbeperking een belangrijke aanvulling. Recent onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met de milde vormen van MMA profijt hebben van presymptomatische detectie door middel van neonatale screening (1).

De introductie van de MS/MS technologie maakt het mogelijk oom op meer metabole ziekten te screenen in dezelfde bloedspat in 1 analyse-run, en dus zonder extra kosten. De analyse van acylcarnitines met massaspectrometry (MS/MS) is de standaard voor screening naar vetzuuroxidatie defecten en organische zuren syndromen. In Nederland worden er nu binnen het acylcarnitine spectrum 7 acylcarnitines als primaire markers gebruikt voor het opsporen van een metabool defect. Screening op de ziektebeelden PA en MMA is betrouwbaar mogelijk via analyse van C3-carnitine (propionylcarnitine) in de bloedspat op het 'hielprik kaartje' wat technisch eenvoudig uit te voeren is. C3 carnitine is echter niet uitsluitend verhoogd bij MMA



Figuur 1. PA en MMA worden veroorzaakt door deficiënties van enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van o.a. een aantal aminozuren. 1. PropionylCoA carboxylase. 2. MethylmalonylCoA racemase. 3. MethylmalonylCoA mutase

en PA maar ook bij andere stofwisselingsziekten (holarboxylase synthase en biotinidase). Op deze ziekten wordt er nu al in Nederland (op een andere wijze) gescreend.

De introductie van nieuwe ziekten in de screening stelt uiteraard hoge eisen aan de te gebruiken biochemische marker, zoals een hoge sensitiviteit en specificiteit. Aan deze voorwaarden kan momenteel technisch voldaan worden met het kiezen van een juiste afkapgrens voor C3 carnitine (2) en het gebruik van algoritmes binnen het acylcarnitine profiel (2-4). Er is een 100% gevoeligheid en 99,99% specificiteit beschreven bij het volgende algoritme: $C3/C2 > 0,27$ en $C3/C0 > 0,24$ en $C16:1OH/C4DC > 0,45$ (3).

Retrospectief onderzoek bij twee bewezen MMA-patiënten uit het UMC Utrecht in bloedspots van respectievelijk 11 en 14 maanden oud laat een afwijkend acylcarnitine profiel zien. De gemeten concentraties C3 carnitine waren $9,93 \mu\text{mol/l}$ en $7,01 \mu\text{mol/l}$ (normaal: $< 2,19 \mu\text{mol/l}$). Om verder onderscheid te kunnen maken tussen MMA en PA is aanvullend metabool laboratoriumonderzoek (analyse van organische zuren in urine en van acylcarnitines in plasma) nodig. De hier beschreven ziektegeschiedenissen van patiënten met MMA en PA tonen aan dat met vroegtijdige diagnose en accurate behandeling preventie van neurologische schade voorkomen had kunnen worden. Het grote voordeel van screening is dat er patiënten gevonden kunnen worden met een milder fenotype (zoals bij

PA). Dit heeft als voordeel dat er presymptomatische behandeling mogelijk is voordat er ernstige klinische verschijnselen *met mogelijk onherstelbare restschade* kunnen optreden.

Op grond van nieuwe gegevens over de behandelbaarheid en de mogelijkheid voor betrouwbare opsporing in bloed via een hielprikkartaal, menen wij dat beide ziekten nu wel in aanmerking komen voor plaatsing in categorie 1 en opgenomen moeten worden in het landelijke neonatale hielprik screeningsprogramma.

Referenties

1. Horster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res.* 2007; 62: 225-30.
2. Leonard JV, Vijayaraghavan S, Walter JH. The impact of screening for propionic and methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 2003; 162: S21-4.
3. 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: 379-85.
4. 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: 585-92.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2011; 36: 169-173

De psychologie van menselijke fouten in diagnostische laboratoria

R.K. SCHINDHELM¹, R.J. SLINGERLAND¹, M. SLINGSCHRÖDER¹, L.D. DIKKESCHEI¹ en H.J. HOSPERS²

Het minimaliseren en liefst voorkómen van fouten is één van de doelen van het kwaliteitssysteem dat binnen het Klinisch Chemisch Laboratorium (KCL) wordt gehanteerd. Ondanks uitgebreide beschrijvingen van de procedures in SOP's, zijn menselijke fouten niet altijd te voorkomen. Een model dat op basis van drie cognitieve niveaus menselijk handelen met betrekking tot fouten probeert te verklaren is het SRK-model van Rasmussen. In dit model worden drie gedragsniveaus onderscheiden (skill, rule en knowledge-based gedragsniveaus). Het skill-based gedragsniveau bestaat uit het uitvoeren van routines met minimale bewuste sturing

zonder bewuste controle op de uitgevoerde handelingen. Het rule-based niveau heeft betrekking op het weten hoe men moet handelen in een bepaalde situatie. Men maakt dan op een bewuste wijze gebruik van een set van regels die in het geheugen zitten of beschreven zijn in SOP's. Deze set van regels bestaat uit een aantal stappen die gescheiden zijn door checks op de juistheid van de uitvoering van de afzonderlijke stappen. Dit niveau vereist dan de aandacht op om foutloos gedrag te garanderen. Het knowledge-based gedragsniveau treedt in werking wanneer men geconfronteerd wordt met een nieuwe, onbekende situatie. Men moet zelf een nieuwe oplossing verzinnen op basis van probleemoplossingsvaardigheden en kennis van de laboratoriumsystemen. Dit gedrag vereist alle beschikbare aandacht. Op basis van dit SRK-model kunnen passende oplossingsrichtingen voorgesteld worden. Het SRK-model kan bijdragen aan het begrip waarom fouten kunnen ontstaan en tevens kan het model oplossingsrichtingen aandragen die passend zijn bij het type fout.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Isala klinieken, Zwolle¹ en University College Maastricht, Universiteit Maastricht, Maastricht²

Correspondentie: dr. R.K. Schindhelm, MCA, lab KCHI, Juliana van Stolberglaan 13, Alkmaar
E-mail: r.k.schindhelm@mca.nl