

Draaiboek



BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN - STOORNISSEN VAN DE VETZUUROXIDATIE

Versie 2 (02/01/2026)

AGENTSCHAP
ZORG &
GEZONDHEID



Vlaanderen
is zorg

Over dit draaiboek

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

- Middellange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD)
- Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD)
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1)

Een beschrijving van de verschillende stappen van het volledige bevolkingsonderzoek, met inbegrip van specifieke principes en afspraken voor de betrokken actoren, wordt gegeven in het algemene draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' op de website www.aangeborenaandoeningen.be.

Inhoudsopgave

1.	Korte beschrijving ziektebeeld, diagnostiek en behandeling	3
1.1	Middellange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie of MCADD	3
1.2	Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD)	5
1.3	Carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiëntie	7
2.	Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat	9
2.1	MCADD, MADD en CPT1 deficiëntie	9
3.	Versiegeschiedenis	11

1.1 Middellange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie of MCADD

MCADD is de meest voorkomende stoornis van de mitochondriale vetzuuroxidatie in tal van populaties, inclusief Vlaanderen, met een prevalentie van 0,70:10.000 pasgeborenen of 4-5 nieuwe patiënten /jaar.

De klinische verschijnselen zijn in het algemeen vrij mild met echter potentieel gevaar voor decompensatie tijdens toestanden van metabole stress (katabolisme door langdurig nuchter blijven, infectie, operatieve ingreep,...) met ontwikkelen van ernstige hypoglycemie en plotse dood. Deze decompensatie wordt gekenmerkt door progressief toenemende sufheid, braken, evolutie naar coma, leverfunctiestoornissen en acute hartstilstand (*Reye-like syndrome*). Het gevaar van decompensatie neemt af met de leeftijd (glycogeenreserves in de lever).

Opsporing en diagnostiek

De stofwisselingsziekte kan bevestigd worden door DNA analyse, eventueel aangevuld door organische zuren analyse in de urine en enzymdiagnostiek in lymfocyten.

De behandeling bestaat uit frequente, gespreide voedingen met introductie van trage koolhydraten. Nuchter blijven dient steeds voorkomen te worden. Veilige nuchtere periodes zonder intercurrente infectie zijn 8 u vanaf de leeftijd van 6 m, 10 u vanaf 1 j en 12 u vanaf 2 j. In de eerste levensmaanden wordt aangeraden de nuchtere periode te beperken tot 3-4 u. Tijdens infecties zijn deze periodes korter.

Opvolging: deze kinderen dienen in de eerste 5-7 levensjaren goed opgevolgd te worden om decompensatie te voorkomen of snel op te vangen. Dit kan door de huisarts/kinderarts in samenwerking met één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak mogelijk is met o.a. gespecialiseerde diëtisten. Bij dreigende decompensatie als gevolg van braken of voedselweigering zal de huisarts en/of de kinderarts het kind snel doorverwijzen naar een ziekenhuis voor een glucose-infuus.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Kinderen met MCADD, zolang zij niet aan metabole stress (katabolisme) blootgesteld zijn, zijn volledig asymptomatisch. De eerste ziekte-episode kenmerkt zich door een acute decompensatie waardoor hoog risico bestaat op overlijden of irreversibele neurologische schade. Omwille van het plots optreden van de ernstige symptomen is preventie van een acute decompensatie heel belangrijk.

MCADD is de meest frequent voorkomende aangeboren stoornis in het vetzuurmetabolisme en is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem. De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Het vroegtijdig instellen van de preventieve maatregelen voorkomt vroegtijdig overlijden en neurologische restverschijnselen als gevolg van hypoglycemie.

Genetica

MCADD is een autosomaal recessief overerfbare stofwisselingsziekte (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).

1.2 Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD)

Prevalentie in onze populatie

De prevalentie is 0,03:10.000 pasgeborenen of 1 nieuwe patiënt per 5-6 jaar.

Verloop van de ziekte

Men onderscheidt tenminste twee types bij MADD: een ernstig en een mild type. Bij MADD zijn er meerdere enzymen die niet goed werken. Dit komt omdat een hulpfactor die al deze enzymen gemeenschappelijk hebben, niet werkt. Niet alleen de vetzuurverbranding is volledig verstoord, maar ook de afbraak van verschillende aminozuren: valine, isoleucine, leucine, lysine en tryptofaan.

De ernst van de ziekte hangt af van de mate waarin de hulpfactor riboflavine nog werkzaam is. Bij het ernstige type zijn de klachten al kort na de geboorte aanwezig. Ook worden bij dit type soms aangeboren afwijkingen gevonden (hersenafwijkingen, nierafwijkingen, hartafwijkingen). Deze patiënten overlijden meestal op zeer jonge leeftijd. Bij het milde type kunnen de eerste ziekteverschijnselen na weken, maanden of zelfs jaren optreden. Deze verschijnselen zijn o.a. episodische hypoglycemie, Reye-like syndroom, spierzwakte en cardiomyopathie.

Omdat er bij MADD niet voldoende energie gemaakt kan worden uit de verbranding van vetten, komen patiënten met deze ziekte in de problemen als het lichaam behoefte heeft aan extra energie, dus bij langer vasten en bij ziekte. Het gaat zowel om acute problemen als om problemen die na langere tijd optreden.

Dat leidt tot verschijnselen van lage bloedsuiker (hypoglycemie): bleekheid, zweterig aanvoelen en sufheid overgaand in coma. Als er niet snel glucose wordt toegediend, kan de patiënt overlijden.

Omdat het lichaam niet in staat is om vetten normaal af te breken, komen er veel zure afbraakstoffen in het bloed. Daardoor treedt verzuring van het bloed (metabole acidose) op. Dit zien we aan een diepe, versnelde ademhaling en braken.

Opsporen en diagnostiek

Voor de neonatale opsporing wordt het profiel van acylcarnitines op gedroogd bloed onderzocht. Het profiel in geval van MADD kenmerkt zich door de sterk verhoogde aanwezigheid van C4 tot C18 acylcarnitines en van C5 (isovalerylcarnitine) en/of C5-DC (glutarylcarnitine) in stabiele omstandigheden in de neonatale periode en tijdens decompensatie op latere leeftijd. De techniek die hiervoor aangewend wordt, is de tandem Massa Spectrometrie.

De diagnose kan ook gesteld worden op het profiel van de organische zuren in de urine. In plasma aminozuren kan sarcosine (lysine metabolisme) verhoogd zijn. Bevestiging van de diagnose gebeurt aan de hand van enzymdiagnostiek in fibroblasten en/ of DNA analyse.

Behandeling en opvolging

Het belangrijkste doel van de behandeling is ervoor te zorgen dat het bloedglucosegehalte voldoende blijft. Dit betekent dat een patiënt regelmatig moet eten. De voeding moet voldoende koolhydraten (trage koolhydraten) bevatten en relatief minder vet.



Daarnaast kan geprobeerd worden de werking van het defecte enzym te verbeteren met behulp van riboflavine (vitamine B2), meestal efficiënt bij de milde vormen. Ook wordt carnitine gegeven, noodzakelijk voor de mitochondriale vetverbranding.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Het vroegtijdig instellen van de preventieve maatregelen voorkomt vroegtijdig overlijden en neurologische restverschijnselen als gevolg van hypoglycemie.

MADD is een autosomaal recessief overerfbare stofwisselingsziekte (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).

Prevalentie in onze populatie

Verloop van de ziekte

Vroegtijdige diagnose door neonatale screening en behandeling voorkomt alle gevolgen van de ziekte.

Opsporen en diagnostiek

Opsporen van CPT I deficiëntie gebeurt via vaststellen van een afwijkend acylcarnitine-profiel in het gedroogd bloedstaal (verhoogd C0 of vrij carnitine en een verhoogde ratio van $C0/(C16+C18)$). De ratio $C0/(C16+C18)$ is een specifieke parameter voor de opsporing van CPT I deficiëntie.

2. Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat

2.1 MCADD, MADD en CPT1 deficiëntie

Methode

De methode hierbij gebruikt is dezelfde als die beschreven bij de tandem massaspectrometrische opsporing van PKU via de kwantificatie van fenylalanine en tyrosine (zie draaiboek stoornissen van het aminozuurmetabolisme).

Voor elke aandoening worden 1 of meerdere componenten, welke specifiek afwijkend zijn bij de aandoening, in het bloed opgespoord en gekwantificeerd. De keuze van deze componenten zijn conform de internationale richtlijnen.

Aandoening	Merker
MCADD	C8, C8/C10
MADD	C4-C18
CPT1 deficiëntie	C0 en C0/C16+C18 ratio

De afkapgrenzen zijn afhankelijk van de staalvoorbehandeling, het toestel en de toestelinstellingen.

De accuraatheid van de afkapgrenzen wordt geëvalueerd door deelname aan de externe kwaliteitsevaluatie van het Center for disease control and prevention (CDC) in de Verenigde Staten, eventueel NEQAS en het ERNDIM.

.

Controle-onderzoek na afwijkend resultaat

Tandem MS resultaten boven de afkapgrens, zoals opgesteld door elk screeningslabo, worden als afwijkend beschouwd. Op basis van de graad van afwijking (hoe hoger de concentratie, hoe ernstiger) wordt de waarschijnlijkheid van een onderliggende metabole aandoening aan de basis van de biochemische afwijking beoordeeld. Indien de afwijking ernstiger is, is de aandoening waarschijnlijker en dient gestart te worden met verdere diagnostiek na telefonische contactname met de verantwoordelijke kinderarts. Indien de afwijking mild is, kan de procedure volstaan met het vragen van een nieuw bloedkaartje.

Afwijkende resultaten van de acylcarnitines via tandem MS opgespoord, worden doorgegeven met de vraag voor een controlestaal van het bloedkaartje, al dan niet aangevuld met de vraag aan de behandelende arts voor het afnemen van een urinestaal of een plasmastaal in het kader van verdere diagnostiek.

De diagnostiek en behandeling van deze stofwisselingsziekten gebeurt in een Gespecialiseerd Centrum voor monogenische erfelijke metabole aandoeningen (zie bijlage 3 van het algemeen draaiboek).

3. Versiegeschiedenis

Versie nummer	Beschrijving van wijzigingen
V 1.0	Document beheerd door Vlaams Centrum voor opsporing van aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen (VCO-AAP); Dr. Luc Régal en Dr. Apr. Biol. Matthias Cuyckx.
V 2.0	Aanpassingen aan document door Vlaams Centrum voor Aangeboren Aandoeningen (VCNS): • Algemene aanpassingen i.k.v. overnemen van de activiteit, eerder uitgevoerd door CBAA en VCBMA, door het Vlaams Centrum voor Neonatale screening