



BEVOLKINGS
ONDERZOEK
AANGEBOREN
AANDOENINGEN

Draaiboek

BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN - STOORNISSEN VAN HET BIOTINE METABOLISME

Versie 2 (02/01/2026)



Vlaanderen
is zorg

Over dit draaiboek

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

- Biotidinese deficiëntie
- Holocarboxylase syntetase deficiëntie

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

Inhoudsopgave

1	Korte beschrijving ziektebeeld en behandeling	3
1.1	BIOTIDINASE DEFICIËNTIE.....	3
1.2	HOLOCARBOXYLASE SYNTETHASE DEFICIËNTIE	5
2	Opspringtest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat.....	7
2.1	BIOTIDINASE DEFICIËNTIE.....	7
2.2	HOLOCARBOXYLASE SYNTETHASE DEFICIËNTIE	9
3	Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum.....	10
4	Versiegeschiedenis	11

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

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

Een afwijkend screeningresultaat moet bevestigd worden door kwantitatieve bepaling van de enzymatische activiteit in serum (dat diepgevroren in het labo dient toe te komen): in diepgevroren serum blijft de enzymactiviteit bewaard; bij kamertemperatuur of in de ijskast gaat de enzymactiviteit snel achteruit (50% binnen 2-5 dagen).

Vals-positieven zijn zeldzaam: vooral prematuren kunnen een transiënt lage biotinidase enzymactiviteit hebben. De onderliggende reden hiervoor is immaturiteit van de lever en interferentie door hoge concentraties van bilirubine en vrije vetzuren; lage biotinidase activiteit is ook beschreven bij onbehandelde stofwisselingsziekten omdat een algemene ziekte-toestand aanleiding kan geven tot een lagere enzymactiviteit.

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

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

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

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

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

4/11

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

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

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

Genetica:

Holocarboxylase synthetase deficiëntie is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).

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

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

3 Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum

Een bevolkingsonderzoek organiseren is maar zinvol als na afwijkend screeningsresultaat een goede opvolging (diagnose en behandeling) kan voorzien worden. In kader van bewaken van de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek is het relevant dat de screeningscentra bevestiging ontvangen van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten over verdere opvolging na afwijkend resultaat.

Bovendien is terugkoppeling over diagnose ook belangrijk om de sensitiviteit en specificiteit van het screeningsinstrument na te gaan.

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

4 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): • Aanpassingen i.k.v. overnemen van de activiteit, eerder uitgevoerd door CBAA en VCBMA, door het Vlaams Centrum voor Neonatale screening

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