

Informatie voor de huisarts over

Neurodegeneratieve stofwisselingsziekten

Bijlagen 1 - 4 >>



VSOP



nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Neurodegeneratieve stofwisselingsziekten

>> Tabellen 1 t/m 4

Neurodegeneratieve stofwisselingsziekten zijn zeldzame, meestal autosomaal-recessief erfelijke aandoeningen. Door een genmutatie is een bepaald enzym van de stofwisselingsroute, die in de lichaamscellen aanwezig is, afwijkend (onvoldoende activiteit) of ontbreekt. In diverse organen worden afwijkende metabolieten gevormd. Er zijn zeer veel, circa 600, verschillende stofwisselingsziekten beschreven. Niet alle stofwisselingsziekten hebben neurodegeneratieve gevolgen. Meestal zijn meerdere organen en lichaamsfuncties aangedaan; dit hangt af van de werking van het ontbrekende enzym en het ontstaan van een afwijkende metaboliet.

Afhankelijk van de biochemische rol van het ontbrekende enzym, kan een indeling worden gemaakt in 4 groepen:

- lysosomale stapelingsziekten (Tabel 1, pagina 1);
- mitochondriële aandoeningen (Tabel 2, pagina 9);
- aminozuurstofwisselingsziekten (Tabel 3, pagina 12);
- overige stofwisselingsziekten (Tabel 4, pagina 15).

Binnen deze 4 groepen zijn weer diverse stofwisselingsziekten te onderscheiden. Deze staan in de tabellen op alfabetische volgorde.

Het verdient aanbeveling om eerst één van de tabellen te raadplegen over de aandoening die uw belangstelling heeft. In het hoofdstuk *Symptomen* van de brochure zijn de meest voorkomende symptomen kort beschreven. Met behulp van de tabellen kunnen de relevante onderwerpen die bij de betreffende aandoening van toepassing zijn, vervolgens gericht in dit hoofdstuk worden nagelezen.

NB: Zowel in de brochure, als in dit bijlageboekje, wordt slechts een selectie van de aandoeningen met een neurodegeneratief karakter besproken.

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
A	aspartylglucosaminurie	1/750.000	aspartyl- glucosaminidase	aspartyl- glucosamine	<ul style="list-style-type: none"> • hoge prevalentie in Finland • ontwikkelingsknik • dementie • vroeg overlijden (20-40 jaar) • recidiverende infecties • grove gelaatskenmerken • oogafwijkingen: cornea • botafwijkingen • bewegingsstoornis • epilepsie • gedrag: hyperactiviteit • hartproblemen • diarree
	α -fucosidose	1/2.000.000	α -fucosidase	oligosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> • ontwikkelingsknik • recidiverende infecties • grove gelaatskenmerken • huidafwijkingen: angiokeratomen • skeletafwijkingen • epilepsie • cardiomegalie • vergroting: lever, milt
	α -mannosidose	1-2/1.000.000	α -mannosidase	oligosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> • 2 vormen - infantiel (ernstig: vroeg overlijden) - juveniel (mild: ouder dan 50 jaar) • recidiverende infecties (immuun- deficiëntie) • grove gelaatskenmerken • gebitproblemen • oogafwijkingen: cornea • gehoor (doofheid) • skeletafwijkingen: gewrichten • ataxie • vergroting: lever, milt
B	β -mannosidose	onbekend	β -mannosidase	oligosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> • recidiverende (luchtweg)infecties • grove gelaatskenmerken • huidafwijkingen: angiokeratomen • gehoor (doofheid) • epilepsie • hypotonie

vervolg, zie pagina 2

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metaboliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
B	β-mannosidose (vervolg)				<ul style="list-style-type: none"> • psychiatrische problematiek: <ul style="list-style-type: none"> - agressie - hyperactiviteit - ADHD - depressie • vergroting: lever, milt
G	galactosialidose	1/ 2.500.000	beschermeiwit voor 2 enzymen cathepsine A	oligosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> • spectrum: <ul style="list-style-type: none"> - vroeg infantiel (VI, ernstig en lethaal) - juveniel (J, meest voorkomend) - adult • psychomotore retardatie • grove gelaatskenmerken • gehoor • hydrops (o.a. genitaal) • huidafwijkingen (J) • botafwijkingen (VI) • ataxie • myoclonus • hartproblemen(VI) • nierproblemen(VI) • vergroting: lever, milt • navel-/liesbreuken (VI)
	GM1 gangliosidose	1/ 244.000	β-galactosidase	sphingolipiden	<ul style="list-style-type: none"> • 4 ND-vormen : <ul style="list-style-type: none"> - neonataal - infantiel - juveniel - adult • vegetatieve eindsituatie bij deel van de patiënten • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - netvlies: cherry-red spots - troebele cornea (infantiel) • hevige geluidsreactie • epilepsie • leververgroting (infantiel) • miltvergroting (infantiel)

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
G	GM2 gangliosidose <i>ziekte van Tay-Sachs</i>	1/ 112.000	hexosaminidase A	GM2-ganglioside	<ul style="list-style-type: none"> • symptomen als GM1: <ul style="list-style-type: none"> - neonataal - infantiel - juveniel - adult • Ashkenazische Joden • vegetatieve eindsituatie bij deel van de patiënten • dementie • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - netvlies: cherry-red spots • hevige geluidsreactie • spastische tetraparese • skeletafwijkingen: grote schedel
	GM2 gangliosidose variant o: <i>ziekte van Sandhoff</i>	1/ 400.000	hexosaminidase A èn hexosa- minidase B	GM2-ganglioside	<ul style="list-style-type: none"> • ontwikkelingsknik • vegetatieve eindsituatie bij deel van de patiënten • vroeg overlijden (<3 jaar) • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - netvlies: cherry-red spots - andere netvliesafwijkingen (blindheid) • hevige geluidsreactie • epilepsie • hypotonie • vergroting: lever, milt
	<i>ziekte van Gaucher</i> type II/ type III	1/ 385.000	gluco- cerebrosidase	glucocerebroside	<ul style="list-style-type: none"> • type II: vroeg overlijden (<2^e levensjaar) • type III: overlijden (<30^e levensjaar) • oculomotore apraxie • ataxie • dystonie • epilepsie • cytopenie: <ul style="list-style-type: none"> - anemie - stollingsproblemen • botafwijkingen • vergroting: lever, milt • ERT (glucocerebrosidase) niet succesvol bij type II • SCT is geprobeerd bij type III

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
I	Infantile Sialic acid Storage Disorder (ISSD) zie ook <i>ziekte van Salla</i>	NL: minder dan 10 patiënten	defect sialin (sialzuur-transporter-eiwit)	vrij sialzuur	<ul style="list-style-type: none"> vroeg overlijden: <ul style="list-style-type: none"> soms prenataal (foetale hydrops) grote schedel (hydrocephalus) infecties (pneumonie) ataxie hypotonie spasticiteit epilepsie cardiomegalie vergroting: lever, milt
K	<i>ziekte van Krabbe</i>	1/ 74.000 2-3/ jaar	galactosyl-cerebrosidase	galacto-cerebroside	<ul style="list-style-type: none"> 90% jonge zuigeling vroeg overlijden prikkelbaarheid (excessief huilen) visusstoornis (oogzenuw) gehoor (doofheid) spierzwakte epilepsie SCT, indien presymptomatisch, meestal is er toch ND-restschade
M	metachromatische leukodystrofie (MLD)	1/ 70.000 wereldwijd 160 patiënten laat infantiel 1/ jaar juveniel 1/ jaar	arylsulfatase A	sphingolipiden	<ul style="list-style-type: none"> 3 vormen: <ul style="list-style-type: none"> laat infantiel juveniel adult ontwikkelingsknik gedragsveranderingen dementie vegetatieve eindsituatie skeletafwijkingen: deformaties uitvalsverschijnselen: <ul style="list-style-type: none"> visusstoornis (oogzenuw) spastische tetraparese incontinentie epilepsie SCT indien presymptomatisch bij infantiele vorm en bij milde symptomen van juveniele of adulte vorm

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
M	MPS I <i>ziekte van Hurler</i>	1/100.000	α -L-iduronidase	dermataansulfaat heparaansulfaat	<ul style="list-style-type: none"> • ontwikkelingsknik • psychomotore retardatie • recidiverende luchtweginfecties • grove gelaatskenmerken • dikke stevige huid • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - cornea (troebeling) • gehoor • skeletafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - deformaties - grote schedel/ hydrocephalus! - kyfose! • uitvalsverschijnselen: <ul style="list-style-type: none"> - ruggemerccompressie - carpaal tunnelsyndroom • hartproblemen • navel- /liesbreuken! • ERT (laronidase) • SCT (presymptomatisch)
	MPS II <i>ziekte van Hunter</i>	1/155.000	idronaat- sulfatase	dermataansulfaat heparaansulfaat	<ul style="list-style-type: none"> • X-gebonden • Idem als MPS I, zonder oog- afwijkingen (corneatroebeling) • grove gelaatskenmerken • huidafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - 'pebbling of the skin': huidplooien gevormd door het één worden van lichte tot huid- kleurige papels en noduli. • ERT (idursulfase)
	MPS III <i>Sanfilippo syndroom</i> type A,B,C,D afhankelijk van enzym	2/100.000 type A komt het meest voor en type D het minst.	type A: heparan N-sulfatase type B: α -N-acetyl- glucosamidase type C: N-acetyl- transferase type D: N-acetyl- glucosamine- 6-sulfatase	heparaansulfaat	<ul style="list-style-type: none"> • soms pas vanaf kleuterleeftijd • ontwikkelingsknik • dementie • vegetatieve eindsituatie • overlijden 10-30^e jaar • recidiverende KNO-infecties • grove gelaatskenmerken • skeletafwijkingen: deformaties • epilepsie • gedrag: <ul style="list-style-type: none"> - extreme hyperactiviteit - agressie • hartproblemen • recidiverende diarree

vervolg, zie pagina 6

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
M	MPS III (vervolg)				<ul style="list-style-type: none"> • slaapproblemen! • lies-/navelbreuken • ERT is in onderzoek • SCT, indien presymptomatisch
	MPS VII ziekte van Sly	1/ 400.000	β-glucuronidase	dermataansulfaat heparaansulfaat	<ul style="list-style-type: none"> • ernstige vormen: vroeg overlijden • ontwikkelingsknik • grove gelaatskenmerken • oogafwijking : cornea • skeletafwijkingen: deformaties • hartproblemen • leververgroting
	mucopolidose 2 I-cell ziekte	1/ 625.000	N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase	oligosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> • ontwikkelingsknik • vroeg overlijden: infantiel • recidiverende infecties (o.a. KNO, pneumonie) • grove gelaatskenmerken • tandvleesproblemen • huidafwijkingen • kleine gestalte/ groeivertraging: groeistop rond 2^e jaar • skeletafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - schedel - thorax - klompvoeten - kyfose - heupluxatie • gewrichtscontracturen • triggerfingers • hypotonie • hartproblemen: <ul style="list-style-type: none"> - cardiomegalie - klepafwijkingen • vaatafwijkingen • navel-/liesbreuken • SCT bij milde vormen
N	neuronale ceroid lipofuscinose (NCL)	1/ 50.000 pasgeborenen	stoornis stofwisseling neuron	ceroidlipofuscine	<ul style="list-style-type: none"> • 5 varianten o.b.v. aanvangsleeftijd/progressie • ontwikkelingsknik • dementie • vegetatieve eindsituatie <p style="text-align: right;"><i>vervolg, zie pagina 7</i></p>

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
N	NCL (vervolg)				<ul style="list-style-type: none"> oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> plotse slechtziendheid (juvenile vormen) retinitis pigmentosa therapieresistente epilepsie psychose (bij adolescenten en jongvolwassenen)
	<i>Niemann Pick A</i>	1/ 180.00	sphingomyelinase	sphingolipiden	<ul style="list-style-type: none"> m.n. Ashkenazische Joden vroeg overlijden ontwikkelingsknik dementie oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> netvlies: cherry-red spots slechtziendheid gehoor (doofheid) longklachten vergroting: lever, milt icterus
	<i>Niemann Pick C</i>	1/ 150.000	mutatie intracellulair transporteiwit van cholesterol	cholesterol en andere vetten	<ul style="list-style-type: none"> ontwikkelingsknik dementie neonatale icterus bewegingstoornis: <ul style="list-style-type: none"> m.n. dystonie ook ataxie verticale blikparese miltvergroting psychiatrische problematiek (volwassenen) SDT
S	<i>ziekte van Salla</i> zie ook ISSD	NL: 10 patiënten	defect sialin (sialzuur-transporter-eiwit)	vrij sialzuur	<ul style="list-style-type: none"> hoge prevalentie in Finland levensverwachting 50-60 jaar groei-achterstand lichte haarkleur en huid oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> divergente oogstand onwillekeurige oogbewegingen ataxie hypotonie spasticiteit epilepsie

Tabel 1

Selectie Lysosomale stapelingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metaboliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
S	<i>ziekte van Sandhoff</i>	zie GM2 gangliosidose variant o			
	<i>ziekte van Schindler</i>	enkele patiënten bekend	α -N-galactosaminidase	oligosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> • ontwikkelingsknik • psychomotore retardatie • vegetatieve eindsituatie • (myoclonie) epilepsie
	sialidose	<1/ 1.000.000	neuraminidase	oligosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> • ernstig grove gelaatskenmerken • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - retinitis pigmentosa - nachtblindheid - kleurenzienstoornis • skeletafwijkingen: deformaties • ataxie • myoclonie epilepsie • vergroting: lever, milt, nieren
T	<i>ziekte van Tay-Sachs</i>	zie GM2 gangliosidose			

Tabel 2

Selectie Mitochondriële aandoeningen

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Spierzwakte komt bij de meeste mitochondriële aandoeningen voor. Ademhalingsproblemen kunnen het gevolg zijn. Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
A	<i>syndroom van Alpers</i>	1/ 10.000 – 1/ 50.000	polymerase gamma (POLG)	mitochondriële dysfunctie POLG-mutaties	<ul style="list-style-type: none"> • ontwikkelingsknik • ernstig: vroeg overlijden • therapieresistente (myoclonie) epilepsie • focale status epilepticus • neuropathie • leverfalen • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - retinitis pigmentosa - nystagmus - visus • gehoor • hoofdpijn • ataxie • hypotonie • NB valproïnezuur (Depakine®) is contrageïndiceerd i.v.m . hoog risico op leverfalen.
D	<i>defecten ademhalingsketen complex 1 t/m 5</i>		oxidatieve fosforylering complex 1 t/m 5		<ul style="list-style-type: none"> • afwijkingen zijn mogelijk in alle orgaansystemen: hersenen, ruggenmerg, ogen, oren, hart, lever, nieren, skeletspier, beenmerg, pancreas.
I	infantile subacute necrotizing encephalomyopathy <i>syndroom van Leigh</i>				<ul style="list-style-type: none"> • MRI-onderzoek! • aanvangsleeftijd: 3-12 maanden • vroeg overlijden • veel gendefecten bekend • psychomotore retardatie • acute metabole acidose • groeiachterstand • epilepsie • bewegingsstoornissen: <ul style="list-style-type: none"> - extra pyramidale stoornis - chorea - ataxie • hypotonie • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - ophthalmicusparese - opticusatrofie - retinitis pigmentosa • longproblemen • orgaanafwijkingen: nieren, hart, endocrien, maag, darmen

Tabel 2

Selectie Mitochondriële aandoeningen

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metaboliet	Bijzonderheden <i>Spierzwakte komt bij de meeste mitochondriële aandoeningen voor. Ademhalingsproblemen kunnen het gevolg zijn. Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
M	mitochondriële syndromen, o.a.: infantile subacute necrotizing encephalomyopathy, <i>MELAS</i> , <i>MERFF</i> en <i>MNGIE</i>	als groep: 1/ 5.000	onvoldoende ATP beschikbaar door stoornis in één van de stappen van het mitochondriële proces		<ul style="list-style-type: none"> • AR, mtDNA en X-gebonden vormen • oogafwijkingen : <ul style="list-style-type: none"> - oogstand - oogbewegingen - ptosis - staar - netvliesafwijkingen • gehoor • epilepsie • gedrag • orgaanafwijkingen: lever, milt • Diabetes Mellitus • darmmotiliteitsstoornissen • interactie met medicatie; er is een lijst beschikbaar via VKS
	<i>MELAS</i> : mitochondriële encefalomyopathie, lactaatacidose, stroke-like episodes				<ul style="list-style-type: none"> • X-gebonden • MRI-onderzoek! • stroke-like episodes voor 40^e levensjaar • normale intelligentie tot mentale retardatie • dementie • kleine gestalte • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - macula dystrofie • gehoor • Diabetes Mellitus • orgaanafwijkingen: nier, hart • epilepsie • ptosis • migraine • uitvalsverschijnselen • psychiatrische problematiek • L-arginine
	<i>MERFF</i> : myoclonic epilepsy and ragged red fibers				<ul style="list-style-type: none"> • ontwikkelingsknik • psychomotorie retardatie • dementie • myoclone epilepsie • afwijkingen spierbiopsie • spierzwakte • ataxie • perifere neuropathie • kleine gestalte • huidlipomen

vervolg, zie pagina 11

Tabel 2

Selectie Mitochondriële aandoeningen

	Aandoening	Prevalentie Incidentie	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Spierzwakte komt bij de meeste mitochondriële aandoeningen voor. Ademhalingsproblemen kunnen het gevolg zijn. Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
M	MERRF (vervolg)	<i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>			<ul style="list-style-type: none"> • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - ophthalmicusparese - opticusatrofie - retinitis pigmentosa - nachtblindheid • gehoor • orgaanafwijkingen: hart
	MNGIE: mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalopathy				<ul style="list-style-type: none"> • psychomotore retardatie • epilepsie • darmmotiliteitsstoornissen (cachexie!) • gehoor • ptosis • perifere neuropathie • kleine gestalte • anemie • orgaanafwijkingen: lever, hart, darmen, blaas • SCT
P	pyruvaat dehydrogenase complex deficiëntie (PDHC)	onbekend	pyruvaat dehydrogenase	melkzuur	<ul style="list-style-type: none"> • AR en X-gebonden vormen • aanlegstoornis hersenen (uitsluitend meisjes met X-gebonden vorm) • psychomotore retardatie • acute metabole acidose • groeiachterstand • bewegingsstoornis • hypotonie • ketogeen dieet (koolhydraatarm, vetrijk) • vitamine B₁ suppletie

Tabel 3

Selectie Aminozuurstofwisselingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
A	argininosuccinaatlyase deficiëntie (arginino-barnsteenacidurie)		argininosuccinaatlyase	ureumcyclus-defect : arginine-deficiëntie	<ul style="list-style-type: none"> • psychomotore retardatie • hyperammoniëmie • verminderde eetlust • gedragsproblemen • strenge eiwitbeperking met aminozuurmengsel: <ul style="list-style-type: none"> - L-arginine natriumbenzoaat - phenylbutyraat • NB preventie van ontregelingen
G	glutaaracidurie type 1 (hielprik)	1/ 50.000 tot 1/ 100.000	glutaryl-CoA-dehydrogenase	glutaarzuur en hydroxyglutaarzuur	<ul style="list-style-type: none"> • soms psychomotore redardatie • grote schedel • subdurale hematomen • NB onterecht vermoeden kindermishandeling • bewegingsstoornis: dystonie • strenge eiwitbeperking met aminozuur-mengsel: <ul style="list-style-type: none"> - L-carnitine - riboflavine • NB preventie van ontregelingen • DBS
H	homocystinurie (hielprikscreening wordt per 1 oktober 2010 tijdelijk niet uitgevoerd.)	1/ 350.000	cystathionine- β -synthetase	homocystine (afbraakproduct methionine)	<ul style="list-style-type: none"> • Marfan habitus • ooglenluxatie • trombose-risico • bij 50%: psychomotore retardatie • osteoporose • strenge eiwitbeperking met aminozuurmengsel: L-cysteine • suppletie: <ul style="list-style-type: none"> - betaine - creatine - vitamine B₆ - foliumzuur - soms vitamine B₁₂
L	lysinurische eiwit-intolerantie (LPI)	onbekend Finland: 1/ 60.000 pasgeborenen	transporteiwit duodenum, nieren	- lysine - arginine - ornithine	<ul style="list-style-type: none"> • hogere prevalentie in Finland • hyperammoniëmie: <ul style="list-style-type: none"> - metabole crisis - longproblemen - nierproblemen • huidafwijkingen • voedingsproblemen • verminderde eetlust • immuunstoornissen

vervolg, zie pagina 13

Tabel 3

Selectie Aminozuurstofwisselingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
L	lysinurische eiwit- intolerantie (LPI) (<i>vervolg</i>)				<ul style="list-style-type: none"> • groeivertraging • osteoporose • eiwitbeperking • citruline-suppletie
M	Maple Syrup Urine Disease (MSUD) (hielprik)	1/ 200.000	vertakte keten α -ketozuur- dehydrogenase	leucine iso-leucine valine	<ul style="list-style-type: none"> • vroeg overlijden (ontregelingen) • zoete lichaamsgeur ('maple syrup') • bewegingsstoornis: m.n. dystonie • psychiatrische problematiek: <ul style="list-style-type: none"> - angststoornissen - ADHD - depressie • eiwitbeperkt dieet en aminozuur- mengsel
	3-methylglutacon- acidurie type 1	circa 20 patiënten beschreven	3-methyl- glutaconzuur CoA- hydratase	leucine en tussen- producten afbraakproces: 3-methyl- glutaconzuur	<ul style="list-style-type: none"> • metabole acidose • verminderde eetlust • kleine schedel • spasticiteit • spiertonus • epilepsie • leververgroting • slaapproblemen
	methylmalonacidurie	NL: 30 patiënten	methylmalonyl- CoA-mutase	valine isoleucine	<ul style="list-style-type: none"> • 2 vormen: • vitamine B₁₂-responsief: <ul style="list-style-type: none"> - betere prognose - milde eiwitbeperking en vitamine B₁₂-suppletie • niet-responsief op vit B₁₂: uitgebreidere symptomatologie: <ul style="list-style-type: none"> - hyperammoniëmie - metabole ontregelingen - coma - psychomotore retardatie - voedingsproblemen, spugen - verminderde eetlust (sonde) • bewegingsstoornissen: <ul style="list-style-type: none"> - ataxie - dystonie • hypotonie • epilepsie • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - visusstoornis (oogzenuw) - netvliesafwijkingen

vervolg, zie pagina 14

Tabel 3

Selectie Aminozuurstofwisselingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
M	methylmalonacidurie (vervolg)				<ul style="list-style-type: none"> • cardiomyopathie • nierproblemen • pancreatitis • strenge eiwitbeperking en aminozuurmengsel: L-carnitine • metronidazol • laxantia (cave obstipatie) • bij ontregeling ook Carbaglu® • NB preventie van ontregelingen
N	non-ketotische hyperglycinemie (glycine encefalopathie)	onbekend zeer zeldzaam	fout in een enzymcomplex dat uit vier enzymen bestaat. glycine decarboxylase (enzymcomplex)	glycine	<ul style="list-style-type: none"> • therapieresistente (neonatale) epilepsie • natriumbenzoaat • dextromethorfan
O	ornithine transcarbamylase-deficiëntie	NL: circa 20 patiënten	ornithine transcarbamylase	ureumcyclus-defect	<ul style="list-style-type: none"> • X-gebonden: ook meisjes met klachten • hersenschade door ontregeling • gedragsproblemen • strenge eiwitbeperking en aminozuurmengsel: <ul style="list-style-type: none"> - L-arginine natriumbenzoaat - phenylbutyraat
P	propionacidurie	1/100.000	propionyl CoA-carboxylase	valine isoleucine	<ul style="list-style-type: none"> • soms vroeg overlijden (ontregelingen) • symptomen als bij methylmalonacidurie
S	SSADH	150 patiënten bekend	succinyl-semialdehyde dehydrogenase	gamma-hydroxyboterzuur	<ul style="list-style-type: none"> • psychomotore retardatie • gedragsproblemen: angsten • epilepsie
X	X-linked creatine transporter defect	zeer zeldzaam	creatine transporter	intra-cellulair creatine tekort/verhoogde creatinine-uitscheiding	<ul style="list-style-type: none"> • X-gebonden • matige groei • psychomotore retardatie • gedragsproblemen • epilepsie

Tabel 4

Selectie Overige stofwisselingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden														
C	<p><i>CDG-syndromen:</i> congenitale defecten van de glycosylering (voorheen: Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome). De naamgeving wordt aangepast: naam op basis van het betreffende gendefect:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Oude naam</th> <th>Nieuwe naam</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CDG-Ia</td> <td>PMM2-CDG</td> </tr> <tr> <td>CDG-Ib</td> <td>MPI-CDG</td> </tr> <tr> <td>CDG-Ic</td> <td>ALG6-CDG</td> </tr> <tr> <td>CDG-Id</td> <td>NOT56L-CDG</td> </tr> <tr> <td>CDG-IIa</td> <td>MGAT2-CDG</td> </tr> <tr> <td>CDG-IIb</td> <td>GLS1-CDG</td> </tr> </tbody> </table>	Oude naam	Nieuwe naam	CDG-Ia	PMM2-CDG	CDG-Ib	MPI-CDG	CDG-Ic	ALG6-CDG	CDG-Id	NOT56L-CDG	CDG-IIa	MGAT2-CDG	CDG-IIb	GLS1-CDG	<p>CDG1a (<i>syndroom van Jaeken</i>) komt het meest voor.</p>			<p><i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 20-25 varianten • vroegtijdig overlijden • mentale retardatie • groeivertraging • epilepsie • 'stroke-like' incidents • bewegingsstoornissen: ataxie • hypotonie • dysmorfe kenmerken: hypertelorisme • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - afwijkende oogstand - retinitis pigmentosa • ingetrokken tepels • vetophoping billen • schedelvorm • botproblemen • hartproblemen • leverproblemen • schildklierproblemen • nierproblemen • hypoglycaemie (sondevoeding) • eiwitverlies via darmen met diarree • stollingsproblemen • verhoogd trombose-risico
	Oude naam	Nieuwe naam																	
	CDG-Ia	PMM2-CDG																	
CDG-Ib	MPI-CDG																		
CDG-Ic	ALG6-CDG																		
CDG-Id	NOT56L-CDG																		
CDG-IIa	MGAT2-CDG																		
CDG-IIb	GLS1-CDG																		
	<p><i>syndroom van Cockayne</i></p>	<p>1/ 100.000</p>	<p>defect DNA-reparatie-enzym</p>	<p>DNA-schade (veroudering)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 varianten (A: mild, B: ernstig) • MRI-onderzoek • vroeg overlijden • versnelde veroudering • dysmorfe kenmerken gelaat • groeivertraging: <ul style="list-style-type: none"> - kleine gestalte - kleine schedel • lichtgevoeligheid (blaarvorming) • visusstoornis • gehoor 														
G	<p>GLUT-1 (Glucose transport defect) <i>de Vivo syndroom</i></p>	<p>onbekend</p>	<p>verminderde activiteit GLUT-1</p>	<p>verminderd glucose-transport over bloedcel-barrière en bloed-hersenbarrière</p>	<ul style="list-style-type: none"> • meest spontane mutaties • AD-erfelijk • 30 mutaties • liquoronderzoek • psychomotore retardatie • kleine schedel • snelle oogbewegingen (paroxismaal) • therapieresistente epilepsie 														

vervolg, zie pagina 16

Tabel 4

Selectie Overige stofwisselingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
G	GLUT-1 (vervolg)				<ul style="list-style-type: none"> • bewegingsstoornissen: <ul style="list-style-type: none"> - ataxie - dystonie • spasticiteit • slaapproblemen • hoofdpijn • ketogeen dieet (koolhydraatarm, vetrijk) • interactie: barbituraten, methylxanthines (cave: cafeïnehoudende producten)
I	infantiele Refsum lijkt klinisch op Zellweger syndroom	onbekend	ontbreken peroxisomen (celorganellen)	stapeling van zeer lange keten vetzuren (VLFCA) - fytaanzuur - pristaanzuur - galzuren	<ul style="list-style-type: none"> • ernstig: vroegtijdig overlijden (voor 10^e levensjaar) • dysmorphe kenmerken • gehoor (doofheid) • retinitis pigmentosa • hartafwijking
N	NBIA (Neurodegeneration with brain iron accumulation, voorheen Hallervorder-Spatz)			ijzerstapeling in basale ganglia Neuro-axonale dystrofie	<ul style="list-style-type: none"> • 4 genetische varianten • MRI-onderzoek • dementieel beeld • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - visusstoornis (oogzenuw) - retinitis pigmentosa • zeer ernstige dystonie • psychiatrische problematiek bij late-onset vorm • DBS
P	ziekte van Pelizaeus-Merzbacher		proteolipid proteïn-1	aanlegstoornis myeline	<ul style="list-style-type: none"> • X-gebonden-recessief • MRI-onderzoek • onwillekeurige oogbewegingen • hypotonie • spasticiteit
S	ziekte van Seitelberger	onbekend	VI- phospholipase A2 (calcium-onafhankelijk)	stoornis fosfolipiden ijzerstapeling afname volume cerebellum	<ul style="list-style-type: none"> • MRI-onderzoek • vroeg overlijden (o.a. aspiratiepneumonie) • ontwikkelingsknik • dementie • vegetatieve eindsituatie • voedingsproblemen (sonde) • visusstoornis (oogzenuw) • skeletafwijkingen: deformaties • obstipatie (NB bedlegerigheid)

Tabel 4

Selectie Overige stofwisselingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metabooliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
V	Vanishing White Matter	één van de meest voorkomende aandoeningen van witte stof bij kinderen 1/ 100.000	onvoldoende eIF2B-activiteit: belangrijk bij 'translatie- initiatie' (proces t.b.v. start eiwit- productie)	verminderde productie eiwitten	<ul style="list-style-type: none"> • MRI-onderzoek !! • 5 genetische varianten • aanvangsleeftijd: prenataal tot volwassenen. Meestal vanaf leeftijd 3-6 jaar, vaak na trauma (val op hoofd), stress of koortsende ziekte • ernstige vorm: vroegtijdig overlijden (aspiratiepneumonie) • visusstoornis (staar) • cerebellaire ataxie • spasticiteit • epilepsie • coma • nierproblemen • psychiatrische problematiek (volwassenen) • amenorroe bij milde vorm • koortspreventie/antibiotica-profylaxe/griepvaccinatie
X	adrenoleukodystrofie (X-ALD)	meest voorkomende peroxisomale stof- wisselingsziekte als groep: 1/ 20.000 NL: 10 patiënten /jaar	ALD-proteïne dysfunctie in peroxisomen	stapeling zeer lange keten- vetzuren	<ul style="list-style-type: none"> • X-gebonden-recessief • 2 varianten: <ul style="list-style-type: none"> - Childhood Cerebral ALD (CCALD) - AdrenoMyeloNeuropatie (AMN) • dementieel beeld • vegetatieve eindsituatie: m.n. bij CCALD • visusstoornis • gehoor • gedragsproblemen • bijnierschors insufficiëntie (ziekte van Addison) • testosterondeficiëntie • bij AMN: <ul style="list-style-type: none"> - sensibiliteitsstoornis - loopstoornissen - incontinentie urine - incontinentie ontlasting - impotentie • ook draagsters kunnen verschijnen hebben (lijkend op AMN).

vervolg, zie pagina 18

Tabel 4

Selectie Overige stofwisselingsziekten

	Aandoening	Prevalentie Incidentie <i>De genoemde cijfers geven een indicatie.</i>	Enzym	Metaboliet	Bijzonderheden <i>Tenzij anders vermeld zijn de aandoeningen AR-erfelijk.</i>
X	adrenoleukodystrofie (X-ALD) (<i>vervolg</i>)				<ul style="list-style-type: none"> • dieettherapie (Lorenzo's olie): vetbeperking aangevuld met oliezuur (GTO) en erucazuur (GTE) kan het natuurlijk beloop beïnvloeden; wordt toegepast bij jongens zonder symptomen of met uitsluitend symptomen van ziekte van Addison • SCT bij CCALD: er zijn patiënten behandeld met genterapie/SCT
Z	Zellweger syndroom zie ook infantiele Refsum	onbekend	ontbreken peroxisomen (celorganellen)	stapeling van zeer lange keten vetzuren (VLFCA) <ul style="list-style-type: none"> - fytaanzuur - pristaanzuur - galzuren 	<ul style="list-style-type: none"> • ernstig: vroegtijdig overlijden (in 1^e levensjaar) • luchtweginfecties • dysmorfe kenmerken • oogafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - staar - visusstoornis (oogzenuw) • gehoor • epilepsie • hypotonie • hartafwijking • nierafwijkingen • leververgroting

