

Informatie voor de
huisarts over

Neurodegeneratieve stofwisselingsziekten



VSOP



nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

Neurodegeneratieve stofwisselingsziekten

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 ze ontbreekt. In diverse organen worden afwijkende metaboliëten 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 metaboliëte. Door vroegtijdige opsporing en behandeling kan bij een aantal aandoeningen het beloop worden beïnvloed, bijvoorbeeld door hersenschade te beperken.

In deze brochure wordt een selectie van aandoeningen met een neurodegeneratief karakter besproken (zie Bijlageboekje Tabel 1-4).

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

De prevalentie- en incidentiecijfers zijn niet voor alle aandoeningen precies bekend. Het aantal patiënten per aandoening is zeer klein. Zo worden er in Nederland per jaar ongeveer 4 kinderen met het syndroom van Sanfilippo geboren. Dit syndroomtype komt van de aandoeningen in de groep van mucopolysaccharidosen (MPS) het meeste voor.

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

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

Klinisch kenmerkend voor deze neurodegeneratieve aandoeningen is het achterblijven in de ontwikkeling (met name mentale retardatie) met uiteindelijk zelfs verlies van eerder verworven vaardigheden. Andere neurologische symptomen ten gevolge van de hersenschade kunnen zijn: epilepsie en bewegingsstoornissen. Ook gehoor- en/of visusstoornissen kunnen een gevolg zijn. Daarnaast komen symptomen in andere organen voor, bijvoorbeeld: skeletafwijkingen en vergroting van de lever of de milt (door stapeling van de metaboliëten). Bewegingsbeperking kan optreden door veranderingen in bot en kraakbeen. Ademhalingsinsufficiëntie kan o.a. ontstaan door aantasting van de normale functie van bindweefsel van de longen of door spierschade (bij glycogeenstapeling of bij mitochondriële afwijkingen).

Bij de geboorte zijn er meestal geen of weinig symptomen. Afhankelijk van de aandoening worden de symptomen in het eerste levensjaar of op de (vroeg) kinderleeftijd duidelijk. Bij milde varianten van sommige aandoeningen komen latere aanvangsleeftijden voor. Het beloop is vrijwel altijd progressief (snel of langzaam). De hersenen en andere organen raken steeds meer beschadigd; de cognitieve en lichamelijke functies nemen af. Het tempo van de progressie hangt af van de specifieke aandoening en de mate waarin de (biochemische) processen kunnen worden bijgestuurd. De behandelingsmogelijkheden voor verschijnselen van het centraal zenuwstelsel zijn zeer beperkt. Een curatieve behandeling is voor geen enkele stofwisselingsziekte mogelijk. De therapie is daarom meestal symptomatisch. Sommige aandoeningen (de aminoacidopathieën en de ureumcyclusdefecten) kunnen worden behandeld met een strikt dieet. Vorming van specifieke metaboliëten wordt zodoende via een omweg voorkomen.

Bij andere aandoeningen is enzymtherapie of stamceltransplantatie mogelijk. Met name wanneer de verschijnselen in de hersenen ernstig zijn en de therapeutische mogelijkheden onvoldoende resultaat hebben, is de levensverwachting mogelijk korter. Een specifieke prognose is vaak moeilijk te geven door het zeldzame en heterogene karakter van de aandoening. Naast kunnen wel behoefte aan een aanwijzing hieromtrent hebben.

De behandeling en begeleiding vinden plaats door een multidisciplinair team. Naast de kinderarts/internist, gespecialiseerd in metabole ziekten, worden ook de (kinder-)neuroloog, de orthopedisch chirurg en de klinisch geneticus meestal geconsulteerd. Ook paramedische disciplines zijn in de zorg betrokken, o.a.: de diëtist, de fysiotherapeut, de logopedist en/of de ergotherapeut. Deze multidisciplinaire teams zijn verbonden aan een universitair medisch centrum. Daarnaast zijn vaak, meestal later in het leven, revalidatieartsen en AVG-artsen betrokken. De (praktische) zorg voor het zieke kind en de organisatie ervan, de emotionele belasting, de zorg voor andere gezinsleden en de impact van de erfelijkheidsaspecten vormen een behoorlijke draaglast voor de ouder(s). De huisarts kan het gezin ondersteunen bij eventuele (psychosociale) problematiek.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** De gegevens over de prevalentie zijn beperkt. Er bestaat nog geen complete landelijke registratie. De prevalentie van de meeste neurodegeneratieve stofwisselingsziekten ligt per aandoening tussen de 1 per 50.000 tot 250.000 pasgeborenen. In een gemiddelde huisartsenpraktijk (omvang 2.500 patiënten) ziet de huisarts gedurende een 30-jarige loopbaan ten hoogste 1 patiënt met een dergelijke aandoening. Door de erfelijkheidsaspecten kunnen meerdere patiënten uit één familie in een praktijk voorkomen.
- **Incidentie** Jaarlijks wordt er in Nederland bij circa 150 patiënten een diagnose van een neurodegeneratieve stofwisselingsziekte gesteld, terwijl er in totaal ongeveer bij 800 patiënten een metabole aandoening wordt vastgesteld.
- **Leeftijd** De leeftijd waarop de symptomen duidelijk worden, verschilt per aandoening. Meestal treden de beginsymptomen in de eerste levensjaren op. Bij sommige aandoeningen komen de symptomen later in de kinderjaren tot uiting, en soms zelfs pas op de volwassen leeftijd.
- **Geslachtsverdeling** De geslachtsverdeling is afhankelijk van de wijze van overerving. De meeste neurodegeneratieve stofwisselingsziekten zijn autosomaal-recessief erfelijk. Hierbij zijn zowel jongens als meisjes aangedaan. Ook bij mitochondriële overerving hebben beide geslachten symptomen. Bij X-gebonden erfelijke aandoeningen vertonen alleen jongens symptomen en kunnen meisjes drager zijn.
- **Geografische verspreiding** Dragerschap voor de ziekte van Tay-Sachs komt veel voor bij Ashkenazi Joden, afkomstig uit Oost- en Centraal-Europa. Binnen deze bevolkingsgroep is bijna 30% drager. De prevalentie onder de Joodse populatie was daarom vele malen hoger dan in de algemene bevolking. Door gerichte screening van toekomstige ouders in deze bevolkingsgroepen worden er tegenwoordig minder kinderen met deze aandoening geboren. Aspartylglucosaminurie is in Nederland zeer zeldzaam (1/750.000), maar komt in Finland vaak voor: 1/18.550.

Binnen Nederland komen neurodegeneratieve stofwisselingsziekten in alle bevolkingsgroepen voor. Het relatieve risico is groter bij bloedverwantschap, dit komt in sommige culturen vaker voor (o.a. in de Marokkaanse en Turkse cultuur).

Erfelijkheid en etiologie

- **Erfelijkheid** In de meeste gevallen gaat het om een autosomaal-recessieve aandoening. Ouders die beiden drager zijn van de genmutatie, hebben per kind 25% risico dat het kind de aandoening heeft. Meestal wordt pas na de geboorte van een kind met de betreffende stofwisselingsziekte vastgesteld dat beide ouders drager zijn, omdat ze zelf veelal geen klachten hebben. Wanneer één ouder drager is en de andere ouder de ziekte heeft, bestaat er een risico van 50% dat hun kind deze aandoening krijgt. Dit komt bij de neurodegeneratieve ziekten zelden voor. Spontane mutaties kunnen voorkomen. Hier openbaart zich de ziekte bij een kind, zonder dat ouders drager zijn. Er is dan een zeer gering herhalingsrisico. Een aantal aandoeningen erft X-gebonden over (bijvoorbeeld de ziekte van Hunter (mucopolysaccharidose II); de moeder is draagster van de mutatie en heeft geen klachten. Haar zonen hebben 50% kans het X-chromosoom met het afwijkende gen te erven. Bij deze jongens komt de enzymdeficiëntie tot uiting. Bij mitochondriële overerving waarbij de mutatie in de mitochondriën zit, wordt de mutatie alleen via moeder op kind (zoon of dochter) overgedragen. Dit komt omdat een bevruchte eikel alleen mitochondriën uit het cytoplasma van een eikel bevat (zie *Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap*).
- **Etiologie** In de meeste gevallen ontstaat door het gendefect een deficiëntie van een bepaald enzym. Dit enzym zorgt normaliter via een specifieke biochemische reactie voor de omzetting van metabolieten in een eindproduct (bijvoorbeeld heparan N-sulfatase; omzetting naar heparaansulfaat).

De rol die het enzym in het lichaam speelt en de mate van deficiëntie bepalen de ernst van de ziekteverschijnselen.

Varianten

- Veel aandoeningen kunnen in ernst variëren. Bij een aantal aandoeningen hebben deze varianten een eigen naam. Bijvoorbeeld mucopolysaccharidose I (de ziekte van Hurler) heeft als variant de ziekte van Scheie. De laatstgenoemde onderscheidt zich van de eerste, omdat mentale retardatie daarbij niet voorkomt.

Beloop

- **Beloop** Meestal zijn er bij de geboorte geen of weinig symptomen. Afhankelijk van de aandoening worden de symptomen in het eerste levensjaar of op de (vroeg) kinderleeftijd duidelijk. Bij milde varianten van sommige aandoeningen komen latere aanvangsleeftijden voor. Het beloop is vrijwel altijd progressief. De wijze (qua snelheid en vorm) waarop de cognitieve en lichamelijke functies afnemen, hangt af van de specifieke aandoening en de therapeutische mogelijkheden om de (biochemische) processen bij te sturen.

Er zijn ook kinderen bij wie de ziekteverschijnselen jarenlang min of meer constant kunnen blijven.

- **Prognose** Voor de meeste patiënten met een stofwisselingsziekte met neurodegeneratieve verschijnselen, is de levensverwachting bekort. Kinderen en jongvolwassen overlijden meestal niet rechtstreeks aan de gevolgen van de aandoening, maar aan de secundaire gevolgen van het verdwijnen van steeds meer functies die worden aangestuurd door de hersenen. De meest voorkomende oorzaak van overlijden is een longontsteking als gevolg van (ver)slikproblematiek of het onvoldoende kunnen ophoesten van sputum. Ook cachexie kan (mede) een oorzaak zijn. Door, indien mogelijk, de symptomen te behandelen, kan het ziektebeloop veranderen. Vanwege de recente beschikbaarheid van een aantal behandelingsmogelijkheden is het lange termijneffect, op bijvoorbeeld de levensverwachting, nog niet bekend.

De meeste behandelingen hebben geen of nauwelijks invloed op de neurodegeneratieve processen; alleen van tijdige stamceltransplantatie bij sommige ziekten zijn positieve resultaten bekend.

Diagnose

- **Diagnostiek** De diagnose wordt gesteld door de kinderarts (metabole ziekten) of de kinderneuroloog, in samenwerking met een metabool laboratorium, in een universitair medisch centrum. Dit gebeurt op basis van de klinische kenmerken en onderzoek van metabolieten in het bloed en de urine. Bepalingen van de enzymactiviteit en/of DNA-onderzoek kunnen de diagnose bevestigen. Andere aanvullende onderzoeken kunnen zijn:
 - *liquor-onderzoek* (bij o.a. GLUT1-deficiëntie).

- *een biopt van de spier en/of de huid* (bij mitochondriële ziekten) of lever (Zellweger syndroom). Specifieke indicaties voor een huidbiopt zijn o.a. peroxisomale stoornissen en NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation). Dit soort onderzoek van spier- en huidbiopten wordt steeds vaker vervangen door mutatieanalyse.
- *MRI-onderzoek*. Door patroonherkenning kan van veel wittestofaandoeningen de diagnose worden gesteld, o.a. bij Vanishing White Matter disease (VWM). Een groot deel van deze ziekten wordt vermoedelijk veroorzaakt door een metabool defect. Dit specifieke MRI-onderzoek wordt verricht door experts (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Diagnostisch traject** Het diagnostisch traject is vaak lang geweest; o.a. doordat het achterblijven van een aanvankelijk normale ontwikkeling meestal geleidelijk duidelijk wordt. Bij een aantal aandoeningen komen specifieke symptomen voor (zie *Symptomen*). Veel voorkomende oorzaken zijn eerst uitgesloten voordat differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een zeldzame stofwisselingsziekte. Gedurende het traject blijft er meestal een 'niet-pluis'-gevoel bij de ouders bestaan. Bij een onbegrepen ontwikkelingsachterstand kan onderzoek worden gedaan in een expertisecentrum (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Screening** De diagnose kan alleen vroeg gesteld worden via screening van alle pasgeborenen. Screening van alle pasgeborenen met een hielprikonderzoek wordt alleen zinvol geacht als na vaststelling van de diagnose ook een behandeling kan worden gestart om de gevolgen van de ziekte te voorkomen. In de neonatale hielprikscreening zijn 3 neurodegeneratieve aandoeningen opgenomen.
- **Hielprik-screeningsonderzoek** Sinds 1974 worden kinderen in geheel Nederland gescreend op phenylketonurie (PKU). Onbehandeld is PKU een neurodegeneratieve stofwisselingsziekte. Door vroegtijdige start van een behandeling met een eiwitbeperkt dieet, kan hier de progressieve schade aan de hersenen worden beperkt of voorkomen. In 2007 zijn diverse stofwisselingsziekten aan de hielprik toegevoegd (o.a. maple syrup urine disease (MSUD) en glutaaracidurie type 1(GA-I)). Ook bij deze ziekten kunnen gevolgen voor diverse organen, waaronder de hersenen, worden voorkomen, als vroegtijdige behandeling wordt gestart. Met een hielprik wordt, binnen 72–168 uur na de geboorte, bloed afgenomen. Bij afwijking van vastgestelde referentiewaarden wordt het kind direct door de huisarts verwezen naar de kinderarts van een universitair medisch centrum. Bij licht afwijkende waarden wordt de test zo snel mogelijk herhaald na aanvraag door de regionale medisch adviseur van het RIVM. Bij een tweede afwijkende test dient dezelfde dag verwezen te worden naar een universitaire kinderkliniek (zie *Consultatie en verwijzing*). Bij normale waarden is geen actie nodig.

SYMPTOMEN

In dit hoofdstuk worden de meest voorkomende symptomen kort beschreven. Welke onderwerpen bij de diverse aandoeningen van toepassing zijn, kan met behulp van de Tabel 1-4 worden nagezocht (zie het *Bijlagenboekje*). Dit maakt het gericht lezen van de onderstaande informatie mogelijk. *Bij de hieronder beschreven symptomen dienen de genoemde aandoeningen als voorbeeld.*

In Tabel 1-4 wordt per groep, respectievelijk lysosomale stapelingsziekten, mitochondriële aandoeningen, aminozuurstofwisselingsziekten en een vierde groep overige aandoeningen, beknopte informatie gegeven. Deze lijsten met aandoeningen zijn niet volledig, daarvoor is het aantal stofwisselingsziekten te omvangrijk en de klinische beschrijvingen in de literatuur op een aantal punten te wisselend.

Uitgebreidere ziektespecifieke informatie en links staan op de website van de patiëntenvereniging VKS (zie *Consultatie en verwijzing*).

Algemeen

- **Grote diversiteit aan metabole ziekten: heterogene ziektebeelden** Er zijn ruim 600 verschillende stofwisselingsziekten. Per jaar wordt bij ongeveer 800 patiënten een diagnose gesteld. Van de meeste aandoeningen komen er jaarlijks 1-2 patiënten bij. Van een aantal aandoeningen ligt de incidentie enkele malen hoger, andere aandoeningen worden slechts éénmaal in de 5-10 jaar vastgesteld.
- **Eerste symptomen** Het kind is bij de geboorte meestal normaal. Door de neonatale screening kan bij sommige aandoeningen vroegtijdig worden gestart met de behandeling en treden symptomen daarom niet op. Enkele symptomen (laag geboortegewicht, hartafwijkingen) ontstaan al voor de geboorte. De eerste symptomen van de meeste *onbehandelde* neurodegeneratieve stofwisselingsziekten zijn subtiel en aspecifiek. Het *achterblijven in de aanvankelijk normale cognitieve en motorische ontwikkeling* wordt meestal langzaam duidelijk. Bij sommige aandoeningen komen andere, aspecifieke symptomen voor, zoals: *afwijkende lengte-groei/kleine gestalte, 'failure-to-thrive'/groeiachterstand, hypotonie, overbeweeglijkheid van de gewrichten, liesbreuken en psychiatrische verschijnselen*. Zogenaamde *'acoustic startles'* (karakteristieke abnormaal sterke lichamelijke schrikreactie op geluid) en *slechtziendheid* kunnen optreden. Enkele aspecifieke symptomen komen soms voor in de groep van lysosomale stapelingsziekten en zijn dan kenmerkend: *afwijkende schedelvorm* (groot hoofd), *navel- of liesbreuken, recidiverende KNO-klachten, luchtweginfecties, vergrote lever en/of milt, 'trigger-fingers'* (onvermogen om de vinger(s) te strekken) en/of een *kyfose*. Bij de groep mitochondriële ziekten is er soms al in een vroeg stadium sprake van *spierzwakte, voedingsproblemen* en/of (*therapieresistente*) *epilepsie*. Aminozuurstofwisselingsziekten presenteren zich meer acuut: *bewustzijnsverlaging of coma* als gevolg van acidose of hyperammonemie.

- **Vroegtijdig overlijden** De levensverwachting varieert en is bij een aantal aandoeningen (ernstig) verkort, bijvoorbeeld bij de ziekte van Tays-Sachs, de ziekte van Sandhoff, metachromatische leukodystrofie (MLD), de ziekte van Krabbe en het syndroom van Alpers. Sommige kinderen overlijden in het eerste of tweede levensjaar. Andere kinderen bereiken de (jong-)volwassen leeftijd. De meest voorkomende oorzaak is een aspiratiepneumonie. Ook hartproblemen kunnen een oorzaak van vroegtijdig overlijden zijn. Bij enkele ziekten ontstaat door de neurodegeneratie een vegetatieve eindsituatie. Er kan in deze situaties bij de wens tot behoud van kwaliteit van leven een wens tot levensbeëindiging bestaan (zie *Aandachtspunten voor de huisarts*).

Neurologische problematiek

- **Ontwikkelingachterstand** Bij onbehandelde jonge kinderen is er in eerste instantie altijd sprake van een vertraagde ontwikkeling. Bij een progressieve ziekte stopt de ontwikkeling op een bepaald moment en kan de ontwikkeling soms zelfs teruggang naar jongere niveaus vertonen.
- **Mentale retardatie en verlies van (cognitieve) vaardigheden** Wanneer bij het oudere kind de ontwikkelingsleeftijd kan worden getest, spreekt men bij een vastgestelde cognitieve achterstand van *mentale retardatie*. Bij veel neurodegeneratieve stofwisselingsziekten gaat de aanvankelijk vertraagde cognitieve ontwikkeling uiteindelijk zelfs achteruit. Anders dan bij andere aangeboren verstandelijke handicaps kan na deze *knik in de ontwikkeling*, een beeld ontstaan dat lijkt op *dementie*.
- **Secundaire problematiek** Bij het geretardeerde dan wel dementiële beeld komen secundair andere problemen voor: *bewegingsonrust* (hyperactiviteit), *gedragsproblemen* (angsten, agressiviteit, niet (meer) waarnemen van gevaar), *slaapproblemen* (niet doorslapen is kenmerkend voor MPS III (Sanfilippo-syndroom)), *verliezen van eerdere vaardigheden* (zoals *zindelijkheid* en *spraak*) etc.

- **Motorische problematiek** Naast de cognitieve vaardigheden kunnen ook de motorische vaardigheden snel achteruit gaan. Met name lopen, spreken en slikken worden moeilijker.
Na metabole ontregeling kunnen door schade aan de motorische hersengedeelten *bewegingsstoornissen* ontstaan: ongecontroleerde bewegingen en spasmen van het hoofd, romp en extremiteiten zijn beschreven bij o.a. maple syrup urine disease (MSUD) en glutaaracidurie type 1.
Ook *spraakproblemen* en *uitvalsverschijnselen* kunnen het gevolg zijn van de hersenschade. Schade aan de kleine hersenen leidt tot *ataxie*.
Bij veel mitochondriële ziekten zijn er problemen met het aansturen van de spieren (*spierspasmen*). Bij wittestofaandoeningen worden motorische problemen veroorzaakt door het verdwijnen van myeline. Motorische problemen kunnen ook als gevolg van het verlies van de cognitieve vaardigheden ontstaan (*apraxie*).
- **Epilepsie** Als er hersenschade in de loop van de tijd optreedt, kan dit leiden tot epileptische aanvallen. Bij sommige aandoeningen zoals non-ketotische hyperglycinemie, neuronale ceroid lipofuscinose (NCL) en het syndroom van Alpers zijn therapieresistente convulsies kenmerkend.
- **Vegetatieve eindsituatie** Uiteindelijk kan bij een aantal aandoeningen een vegetatieve eindsituatie ontstaan. Voorbeelden zijn: Sanfilippo syndroom (MPSIII), de ziekte van Tay-Sachs (GM2 gangliosidose), de ziekte van Sandhoff (GM2 gangliosidose), metachromatische leukodystrofie (MLD), neuronale ceroid lipofuscinose (NCL) en de ziekte van Seitelberger (zie *Aandachtspunten voor de huisarts*).

Overige problematiek

- Bij de patiënten kunnen zich naast neurologische symptomen ook andere problemen voordoen. Deze diverse symptomen zijn beschreven bij een aantal aandoeningen; de relatie met de aandoening is daarbij waarschijnlijk, maar door de heterogeniteit van de ziektebeelden en de kleine patiëntaantallen bestaat hierover geen absolute zekerheid.
- **Kleine gestalte** Kinderen met mucopolidose 2 zijn bij de geboorte al klein. Omdat de groei vroeg (rond 2^e levensjaar) stopt bij deze kinderen, worden zij niet groter dan circa 75 cm. Ook kinderen met het syndroom van Cockayne hebben een kleine gestalte.
- **Groeiachterstand** 'Failure-to-thrive' komt bij sommige ziekten als aanvangssymptoom duidelijk naar voren. Meestal zijn voedingsproblemen de reden dat het kind onvoldoende gedijt.
- **Voedingsproblemen** Door verschillende oorzaken is de intake van voedingsstoffen niet voldoende om in de energiebehoefte te voorzien. Ten gevolge van de retardatie kunnen er kauw- en slikproblemen zijn. Het eettempo ligt vaak laag. Een (groot) aantal kinderen kan niet zelfstandig eten en is op den duur aangewezen op sondevoeding. Voorbeelden zijn de ziekte van Seitelberger en de CDG-syndromen (congenitale defecten van de glycosylering).
Niet zelden is ook obstipatie een reden voor c.q. een gevolg van voedingsproblemen.
- **Verminderde eetlust en braken** Bij sommige ziektebeelden (bijvoorbeeld propionacidurie, lysinurische eiwitintolerantie, argininosuccinaat lyase deficiëntie) past het dat kinderen een *slechte eetlust* hebben en veel moeten *spugen/braken*. Daarnaast kan ook het volgen van een dieet de zin in eten verminderen. Er kan strijd over het eten ontstaan: 'veel moeten en weinig mogen'.
- **Frequente infecties** *Recidiverende infecties* komen opvallend vaker voor bij o.a. kinderen met aspartylglucosaminurie of mucopolidose 2.
Ook bij andere, meer frequent voorkomende, metabole aandoeningen komen infecties (met name van het KNO-gebied en de luchtwegen) veel voor.
Bij behandeling met een stamceltransplantatie (SCT, zie *Beleid*) zijn patiënten tijdelijk *immuno gecompromiteerd* en is het infectierisico groter.
- **Dysmorfe kenmerken** Bij een aantal aandoeningen is het uiterlijk (soms pas na verloop van tijd) opvallend:
 - *Grovere gelaatstreken* zijn typerend voor een stapelingsziekte en worden gezien bij o.a. MPS I (ziekte van Hurler) en nog zeldzamere aandoeningen als aspartylglucosaminurie, α -mannosidose, galactosialidose, mucopolidose 2 en sialidose. Vergroving van het gelaat is een alarmsymptoom. Kinderen met de ziekte van Hurler hebben, behalve grove gelaatstreken ook een hoog, bollend voorhoofd met dikke oogleden. Hun neus is ingedrukt met wijd openstaande neusgaten. De lippen zijn dik en de tong is groot.
Patiëntjes met mucopolidose 2 hebben ook zulke uiterlijke kenmerken, echter zij hebben tevens afwijkingen aan het *tandvlees*.
Bij kinderen met α -mannosidose wordt ook een uiterlijk als bij Hurler beschreven en daarbij is het *gebit* afwijkend.
 - *Een smalle schedel met een laag voorhoofd* komt voor bij kinderen met PDHC (pyruvaat dehydrogenase complex)-deficiëntie. De neus is opstaand met een ingedeukte neusbrug. Ook de oren kunnen dysmorf zijn.
 - Het uiterlijk van patiënten met het syndroom van Cockayne is het gevolg van versnelde veroudering (onvoldoende DNA-herstel). Zij hebben vaak een smal gezicht met ingevallen ogen en een spitse neus en mond.
 - Hypertelorisme (wijd uit elkaar staande ogen) wordt o.a. beschreven bij CDG-syndromen. Bij deze syndromen kan ook de stand van de ogen afwijkend zijn.
 - Bij homocystinurie worden de kenmerken van een habitus als bij het syndroom van Marfan gezien: leptosome lichaamsbouw.

- Ook bij andere aandoeningen, zoals de ziekte van Zellweger en infantiele Refsum komen dysmorfe kenmerken voor.
- **Tandvleesafwijkingen** *Paradontitis* en *tandvleesvergroeiing* komen voor bij kinderen met mucopolysaccharidose 2. Overigens worden tandvleesafwijkingen ook vaak gezien ten gevolge van de medicatie bij kinderen met therapieresistente epilepsie.
- **Gebitaafwijkingen** Bij kinderen met α -mannosidose zijn de tanden niet goed ontwikkeld en staan deze ver uit elkaar.
- **Oogafwijkingen** Bij verschillende aandoeningen zijn afwijkingen aan de ogen beschreven.
 - *Troebele cornea* komen vooral voor bij MPS I, maar ook bij bijvoorbeeld gangliosidose, de ziekte van Sly (MPS VII) en zeer zeldzame aandoeningen als aspartylglucosaminurie en α -mannosidose.
 - *Staar* Bij mitochondriële ziekten kunnen ook de ooglenzen troebel zijn.
 - *Netvliesafwijkingen* Een kersrode vlek op het netvlies ('cherry red-spot') komt voor bij gangliosidosen: ziekte van Tay-Sachs, ziekte van Sandhoff en GM1 gangliosidose. Het zicht neemt geleidelijk af en vaak zijn de kinderen uiteindelijk blind. Netvliesafwijkingen (retinitis pigmentosa) komen ook voor bij mitochondriële ziekten en aandoeningen als Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA), Infantiele Refsum, CDG-syndromen, sialidose en Neuronale Ceroid Lipofuscinosen (NCL). Nachtblindheid kan één van de eerste symptomen zijn wanneer de aandoening zich later presenteert.
 - *Aantasting oogzenuw* Visusproblemen en uiteindelijk blindheid ten gevolge van schade aan de oogzenuw (myeline) kan ontstaan bij bijvoorbeeld leukodystrofieën als MLD en de ziekte van Krabbe of bij NBIA.
 - *Ongecontroleerde oogbewegingen* treden o.a. op bij Niemann Pick C, ziekte van Salla en de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher.
 - *Afwijkende oogstand* Bij mitochondriële aandoeningen kan door spierzwakte de oogstand afwijkend zijn. Patiënten met de ziekte van Salla kunnen een divergente oogstand (scheelstand naar buiten) hebben. Ook bij bijvoorbeeld patiënten met een CDG-syndroom kan de oogstand afwijkend zijn: een convergente dan wel een divergente scheelstand komen voor.
 - *Kleurenblindheid* Bij de zéér zeldzame ziekte sialidose is naast nachtblindheid ook kleurenblindheid beschreven.
- **Gehoortoornissen** Doofheid komt o.a. bij de ziekte van Krabbe, ziekte van Hurler, ziekte van Hunter, α -mannosidose en β -mannosidose voor. Bij α -mannosidose is de gehoorzenuw aangetast. Bij o.a. MPS I is er naast een perceptiedoofheid ook sprake van geleidingsstoornissen; de frequente oorontstekingen dragen bij aan een verminderd gehoor.
- **Huidafwijkingen** De huid van MPS I-patiëntjes is vaak dik en stevig. Het zogenaamde 'pebbling of the skin' (stevige huidplooiën) is min of meer kenmerkend voor MPS II, de ziekte van Hunter. Een lichte huid en lichte haarkleur worden beschreven bij de ziekte van Salla. Bij β -mannosidose komen soms angiokeratomen voor. Dit zijn kleine roodbruine vlekken die gevormd worden door clusters van vergrootte bloedvatjes. Door lichtgevoeligheid treedt bij het syndroom van Cockayne blaarvorming op. Ook bij α -fucosidose worden deze huidafwijkingen gezien.
- **Skeletaafwijkingen** Bij mucopolysaccharidosen (MPS) komen heel vaak skeletaafwijkingen voor. *Vergroeiing* en *deformaties* worden in een vergevorderd stadium van de ziekte bij heel veel neurodegeneratieve aandoeningen gezien, o.a. bij een zeer zeldzame aandoening als de ziekte van Seitelberger, maar ook bij metachromatische leukodystrofie (MLD). Bij sommige aandoeningen komt een *grote schedel* voor. Dit kan het gevolg zijn van het ontwikkelen van een hydrocephalus of van stapeling van afwijkende cellen. Enkele voorbeelden zijn: MPS I, GM2 gangliosidose, glutaaracidurie type 1 en Infantile Sialic acid Storage Disorder (ISSD). Macrocefalie is, zeker in combinatie met dysmorfe (gelaats)kenmerken een alarmsymptoom bij de diagnostiek van MPS. *Kyfotische afwijkingen* aan de wervelkolom treden op bij mucopolysaccharidose 2 en de ziekte van Hurler. Kyfose bij een kind met vergroving van het gelaat kan worden gezien als één van de (vroeg) verschijnselen van een stapelingsziekte en daarom van belang (d.w.z. een alarmteken) bij de diagnostiek.
- **Triggerfingers** Hierbij kunnen de vingers niet goed worden gestrekt. Het is vooral beschreven bij een aantal lysosomale aandoeningen, zoals MPS I, MPS II en mucopolysaccharidose.
- **Spierzwakte** Bij veel mitochondriële aandoeningen komt spierzwakte voor. Bij mitochondriële myopathie kan niet voldoende in de grote energiebehoefte van de spieren worden voorzien: er is dan te weinig spierkracht van met name de skeletspieren. De kinderen zijn snel vermoeid en hebben moeite met zitten of staan. Ook de hartspier kan verzwakt zijn. Scheelstand en hangende oogleden treden op door zwakte van de spieren van de ogen en de oogleden. Dit kan leiden tot slechtziendheid. Ook bij enkele lysosomale stapelingsziekten, zoals de ziekte van Krabbe, wordt spierzwakte beschreven.
- **Longafwijkingen: ademhalingsproblemen** Door aantasting van de normale functie van slijmvliezen, steunweefsel en bindweefsel (bij lysosomale stapelingsziekten, o.a. β -mannosidose) of door spierschade (bij glycogeenstapeling of mitochondriële afwijkingen) kunnen ademhalingsproblemen ontstaan.

Een aspiratiepneumonie is de meest frequente oorzaak van overlijden van kinderen en volwassenen met een stofwisselingsziekte!

- **Hartafwijkingen** *Cardiomyopathie* is bij een aantal aandoeningen, zoals aspartylglucosaminurie, α -fucosidose, galactosialidose, muculipidose 2, MPS I, II, IV en VI beschreven. De cardiomyopathie kan leiden tot hartfalen, soms hartritmestoornissen en/of acute hartdood. Door de hartproblematiek kunnen de kinderen op jeugdige leeftijd overlijden.
- **Leverafwijkingen** Ten gevolge van de stapeling is de lever groter; de buik is hierdoor bolliger. Leververgroting komt bij relatief veel aandoeningen voor o.a. bij MPS VII en 3-methylglutagonacidurie type 1 (MGA type 1), maar ook bij glycoproteïne-stapelingsziekten als α -mannosidose.
- **Miltafwijkingen** Een vergroting van de milt is o.a. bij Niemann-Pick, Gaucher type III en Lysinuric Protein Intolerance (LPI) beschreven. Bij splenomegalie kunnen soms anemie en trombopenie (stollingsstoornissen) optreden.
- **Navel- en Liesbreuken** Kinderen met MPS III, muculipidose 2, MPS I en galactosialidose kunnen een navel- of liesbreuk hebben. Deze komen vaker voor

dan gemiddeld en dan vrijwel altijd in combinatie met andere klachten, zoals een grof gelaat of een kyfose.

- **Gedrags- en psychiatrische problemen** Gedragsproblemen worden o.a. gezien bij aspartylglucosaminurie, argininosuccinaat lyase deficiëntie, X-ALD en mitochondriële syndromen. ADHD en depressie zijn beschreven bij bijvoorbeeld β -mannosidose en bij adolescenten en volwassenen met MSUD komen naast *angststoornissen* deze beelden ook voor. Psychiatrische problematiek wordt ook gezien bij volwassenen met MLD en Niemann Pick C.
- **Slaapproblemen** Kinderen met het Sanfilippo syndroom (MPSIII) hebben kenmerkende slaapproblemen. Ze worden 's nachts wakker en kunnen daarna niet verder slapen. Melatonine speelt daarbij een belangrijke rol. Mogelijk draagt melatonine ook bij aan de slaapproblemen bij andere neurodegeneratieve aandoeningen. Ook nachtelijke epileptische aanvallen en psychiatrische klachten (angsten) kunnen de nachtrust van het kind én van de ouders verstoren. Veranderingen in de omgeving of situatie (bijvoorbeeld een andere leerkracht, klaslokaal of vakantie) kunnen nachtelijke onrust geven.

BELEID

Algemeen

- **Multidisciplinair team** De coördinatie van de zorg is in handen van een multidisciplinair specialistisch team. De samenstelling hiervan kan per centrum verschillen. De hoofdbehandelaar is meestal een (in stofwisselingsziekten gespecialiseerde) kinderarts of een kinderneuroloog, een enkele keer een internist in een universitair medisch centrum. Samen met de meest betrokken paramedici (bijvoorbeeld de diëtist) vormt deze kinderarts/internist of de kinderneuroloog de kern van het team. Daarnaast worden zo nodig een klinisch geneticus, een orthopedisch chirurg en/of een revalidatiearts geconsulteerd. Ook verpleegkundigen, klinisch chemici, psychologen en maatschappelijk werkers maken meestal deel uit van het expertiseteam. Paramedici, zoals de fysiotherapeut, logopedist, ergotherapeut zijn bij de zorg betrokken.
- **Zorgcoördinatie** De patiënt, de huisarts en het multidisciplinaire team kunnen afspraken maken over de zorgcoördinatie (bijvoorbeeld over de rol van de huisarts in acute situaties en bij psychosociale begeleiding).
- **Monitoring** De controlefrequentie is o.a. afhankelijk van de leeftijd en de progressie van de klachten en soms de waarden van het metaboliënonderzoek.

Specialistisch beleid

- **Symptomatische behandeling** Geen van de neurodegeneratieve stofwisselingsziekten is te genezen.

De behandeling is symptomatisch; gericht op het nastreven van een zo goed mogelijke kwaliteit van leven, een goede voedingstoestand (bijvoorbeeld een dieet of sondevoeding) en het anticiperen op infecties. Naast deze maatregelen zijn er enkele specialistische behandelingsmogelijkheden voor een aantal aandoeningen beschikbaar. Wanneer een aandoening is vastgesteld en bekend is dat op den duur een vegetatieve eindsituatie gaat ontstaan, dan is palliatieve zorg op maat al vanaf het stellen van de diagnose van belang. Zowel de behandelend specialist als de huisarts hebben hierin een rol. Anticiperen op wilsbekwaamheid en omgaan met de wens tot het zo lang mogelijk behouden van kwaliteit van leven zijn hierbij belangrijke aandachtspunten. De zorg en afspraken hieromtrent (bijvoorbeeld over handelingsbeperkingen, zoals wel/niet reanimeren, wel/niet IC-opname, wel/niet beademen) zijn afhankelijk van de individuele situatie (zie *Aandachtspunten voor de huisarts*).

- **Dieet** Patiënten met een stoornis in de aminozuurafbraak moeten zich houden aan een *streng eiwitbeperkt dieet*. Dit is gericht op het verlagen van de intake van het betreffende aminozuur, omdat dit anders niet wordt afgebroken en dan leidt tot toxische metaboliën. Met een speciaal *aminozuurpreparaat* worden de benodigde eiwitten aangevuld. Een *ketogeen dieet* wordt gebruikt door o.a. patiënten met GLUT-1, PDHC-deficiëntie of Complex I-deficiënties.

Doel van dit dieet met weinig koolhydraten, weinig eiwitten en veel vetten is een alternatief substraat (ketonen) als energiebron aan te bieden. Kinderen die het ketogeen dieet krijgen, lopen een groter risico op osteoporose (zie *Aandachtspunten voor de huisarts*).

- **Sondevoeding** Zie *Specialistisch beleid overige symptomen: voedingsproblemen*.
- **Suppletie** Ter verbetering van de restfunctie van het enzym kan suppletie nodig zijn. Voorbeelden hiervan zijn: vitamine B₁, vitamine B₂ (*riboflavine*), vitamine B₆, foliumzuur, vitamine B₁₂, vitamine E (*alpha-tocopherol*), Q₁₀, *L-citruline* en *carnitine*.
- **Fysiotherapie** Fysiotherapie kan o.a. geïndiceerd zijn bij motorische problemen: ter preventie van spasticiteit en voor het verbeteren van de motoriek bij bewegingsstoornissen. Ook verbetering/stabilisering van de algemene conditie, ophoesten van sputum en preventie van osteoporose kunnen doelen van de behandeling zijn.
- **Acute opname** Bij stoornissen in de aminozuurafbraak kunnen patiënten ontregeld raken. Aan de ouders worden noodschema's meegegeven wat te doen bij dreigende ontregeling (aanpassen dieet en eiwitintake) en welke behandeling er bij acute opnames in de kliniek dient plaats te vinden. Behandeling op een IC-afdeling is vaak noodzakelijk, o.a. vanwege hoge lactaat- en ammoniakspiegels en soms hersenoedeem. Patiënten kunnen comateus worden. De acute behandeling vindt vanwege de spoed in het dichtstbijzijnde ziekenhuis plaats. Daarna worden patiënten verder behandeld en gecontroleerd in een academisch ziekenhuis.
- **Enzymbehandeling** Bij enzymbehandeling (Enzym Replacement Therapie, ERT) wordt het enzym vervangen, dan wel aangevuld. Voorbeelden van enzymsuppletie zijn:
 - *idursulfase*. Deze intraveneuze behandeling wordt voorgeschreven aan patiënten met MPS II;
 - *laroniase*. Bij mildere typen van MPS I worden de niet-neurologische symptomen per infuus met dit middel behandeld.De behandeling met deze twee middelen vindt plaats in gespecialiseerde centra. De bijwerkingen zijn vooral gerelateerd aan de infusie: koorts en anafylactische reacties. De behandelingschema's bevatten dan ook vaak toediening van medicatie (paracetamol, antihistaminica, eventueel salbutamol) voorafgaand aan de infusie om klachten van een reactie tegen te gaan.
- **Substraatdeprivatietherapie (SDT)** Met behulp van orale medicatie, die de bloed-hersenbarrière kan passeren, wordt een specifiek stap in de stofwisselingsreactie geremd. Doel van de therapie (SDT, ook wel substraatremmingstherapie) is de vorming van het stapelingsmateriaal te voorkomen. De SDT vindt uitsluitend plaats in gespecialiseerde centra. Een voorbeeld is *miglustat* (Zavesca®) dat o.a. bij de

ziekte van Niemann-Pick type C wordt voorgeschreven.

- **Stamceltransplantatie (SCT)** Verdere achteruitgang kan bij een aantal aandoeningen worden voorkomen met allogene stamceltransplantatie (SCT), op voorwaarde dat deze behandeling vroegtijdig plaatsvindt, d.w.z. voordat hersenschade is ontstaan. De meeste SCT's zijn verricht bij kinderen met MPS I. Ook bij andere lysosomale stapelingsziekten, en sommige mitochondriële aandoeningen (MNGIE) zijn behandelingen met SCT beschreven. De resultaten van SCT zijn wisselend; bij MPS I zijn de behandelingsresultaten de laatste jaren sterk verbeterd. Het gebruik van navelstrengbloed heeft bij kinderen met deze ziekte tot een hoger succespercentage geleid dan het gebruik van andere bronnen (beenmerg, perifere bloed). Een SCT is een ingrijpende behandeling; de kinderen zijn tijdelijk immuun gecompromitteerd.

Specialistisch beleid neurologische problematiek

- **Mentale retardatie** Met of zonder behandeling zal de verstandelijke ontwikkeling geregeld gevolgd moeten worden. Dit is ook van belang vanwege het heterogene karakter van de meeste ziekten. Bij ERT kan het enzym de bloedhersenbarrière niet passeren; een verstandelijke achteruitgang kan daarom waarschijnlijk niet voorkomen worden. Er zijn aanwijzingen dat bij SDT de behandeling wel werkzaam is in de hersenen, omdat passage van de medicatie hierbij wel mogelijk is.
- **Motorische problemen** Fysiotherapie is van belang bij de behandeling van spasticiteit. Soms worden de spasmen ook medicamenteus (spierverlappers) behandeld, maar deze middelen beïnvloeden ook de slijkspijeren, met verslikking en aspiratiepneumonie tot gevolg. De neuroloog of revalidatiearts kan spasticiteit eventueel behandelen met botuline-injecties. Veel neurodegeneratieve aandoeningen kunnen gepaard gaan met bewegingsstoornissen, waarvoor eventueel een parasymphaticolyticum voorgeschreven kan worden, o.a. *trihexyfenidyl* (Artane®).
- **Epilepsie** Bij neurologische klachten ziet de kinderarts/kinderneuroloog het kind 1-4 keer per jaar. Zo nodig is er vaker contact. De behandeling van epilepsie is specialistisch maatwerk. De epilepsie is vaak moeilijk medicamenteus onder controle te krijgen. Bij een aantal specifieke ziekten (mitochondriële aandoeningen en ureumcyclus-defecten) kunnen sommige patiënten door het enzymdefect het veel gebruikte anti-epilepticum *valproïnezuur* niet metaboliseren. Alertheid hierop is dus noodzakelijk.

Specialistisch beleid overige symptomen

- **Voedingsproblemen** Bij kinderen die een slechte eetlust hebben en veel spugen/braken kan het nodig zijn om (gedeeltelijk) op sondevoeding over te gaan. De conditie

kan hierdoor verbeteren. Daarnaast kunnen alle maatregelen rondom het eten strijd opleveren. Sondevoeding kan eventueel de druk van de situatie afhalen. Indien de sondevoeding langdurig nodig is en kinderen hinder hebben van de neussonde, wordt vaak overgegaan tot het plaatsen van een PEG-katheter.

- **Skeletafwijkingen** Het is voor patiënten met MPS die skeletafwijkingen hebben mogelijk een multidisciplinair spreekuur te bezoeken. Het team bestaat uit 4-6 medisch specialistische disciplines: een kinderarts metabole ziekten, een orthopeed, een (kinder)neuroloog, revalidatiearts en soms een plastisch chirurg en een klinisch geneticus.
- **Spierzwakte** Met behulp van fysiotherapie en ergonomische hulpmiddelen kunnen de gevolgen van de spierzwakte worden beperkt. De revalidatiearts coördineert vaak dit deel van de zorg. Ook aanpassingen van de woning zijn vaak nodig.
- **Longafwijkingen** Bij ademhalingsproblemen door longafwijkingen wordt de longarts geconsulteerd. In het eindstadium van de ziekte hebben de kinderen vaak zuurstofbehoefte. In de thuissituatie wordt dan zuurstoftherapie gegeven.
- **Hartafwijkingen** Incidenteel komen cardiologische klachten voor, o.a. hartfalen door cardiomyopathie of kleplijden. De cardioloog is bij deze kleine patiëntengroep betrokken. Operatief ingrijpen en/of endocarditis-profylaxe kunnen noodzakelijk zijn.
- **Leverafwijkingen** Sommige patiënten met aminozuurstoornissen worden behandeld met een levertransplantatie. De lange termijnresultaten worden steeds duidelijker en vallen tegen. Ook een korte termijn-effect zoals het voorkomen van ontregelingen, wordt met een levertransplantatie lang niet altijd bereikt.
- **Miltafwijkingen** Wanneer de milt zo groot wordt dat dit het welbevinden in de weg staat, kan een splenectomie uitkomst bieden. Kinderen krijgen dan een vaccinatie tegen pneumococci en bij koorts een antibiotica-profylaxe.
- **Slaapproblemen** Praktische oplossingen voor het kind, maar ook om de ouders te ontlasten, zijn mogelijk wanneer slaapproblemen van het kind voor onvoldoende nachtrust zorgen. Zo zal eerst met structuur en vaste afspraken, ondersteund door melatonine, geprobeerd worden het slapen te verbeteren. Daarna wordt gekozen voor een *benzodiazepine*, een *neurolepticum* of *chloralhydraat*. Niet zelden is een logeeradres nodig om het gezin te ontlasten.
- **Psychiatrische problemen** ADHD, depressie en angststoornissen bij adolescenten en volwassenen met MSUD, kunnen met gangbare medicatie worden behandeld.

Nieuwe ontwikkelingen

- **Gentherapie** Alhoewel anno 2012 nog in een experimenteel stadium, zijn er Europese klinische studies waar gentherapie toegepast wordt bij X-ALD en bij MLD.

Er zijn patiënten met X-ALD die een SCT met genetisch behandelde stamcellen hebben ondergaan, waarbij het resultaat op korte termijn (inmiddels meer dan 2 jaar) succesvol lijkt.

- **Moleculaire therapie** PTC124 is een moleculaire therapie die wordt ontwikkeld bij Cystic Fibrosis en ook zou kunnen worden toegepast bij stofwisselingsziekten, zoals methylmalonacidemie. Bij PTC124 is het in theorie mogelijk de mutatie te corrigeren. *Chaperonne therapie* is een andere mogelijkheid. Door deze therapie wordt het slecht werkende enzym gestabiliseerd door een andere stof, zodat de enzymactiviteit kan toenemen.
- **Immunomodulatie** Er komen steeds meer aanwijzingen dat bij veel neurodegeneratieve aandoeningen chronische ontstekingsprocessen een rol spelen bij de progressie. Trials naar mogelijkheden om deze immunologische processen te beïnvloeden zijn op termijn te verwachten.
- **DBS** Diepe Brein Stimulatie wordt o.a. bij NBIA en GA-1 toegepast.

ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

Diagnostiek bij familieleden

- **Familiediagnostiek bij een autosomaal-recessief erfelijke aandoening** Beide ouders van een kind met een autosomaal-recessief erfelijke stofwisselingsziekte zijn vrijwel altijd drager; zij zijn in de regel zonder ziekteklachten. Bij dragerschap van beide ouders hebben zij 25% risico op een kind met de aandoening. DNA-onderzoek kan, wanneer de genmutatie van de patiënt bekend is, het dragerschap bij de ouders en eventuele broertjes of zusjes bevestigen. Spontane mutaties kunnen voorkomen. Uit DNA-onderzoek van de gezinsleden blijkt dan dat de mutatie bij het kind is ontstaan. Eerstegraads familieleden, bijvoorbeeld de broers en zussen van het ouderpaar, kunnen ook drager zijn en daarom een hoger risico hebben op een kind met de aandoening. Hun kans op een kind met de aandoening wordt mede bepaald door de kans dat hun partner ook drager is. Wanneer partners aan elkaar verwant zijn, is de kans dat beide dezelfde mutatie dragen groter.
- **Familiediagnostiek bij een X-gebonden aandoening** Draagsters van een X-gebonden aandoening (bijvoorbeeld X-ALD of PDHC-deficiëntie), kunnen zussen hebben die ook draagster zijn van de aandoening. Als dit het geval is, dan hebben de eventuele zoons van deze zussen 50% risico om de ziekte ook te erven.
- **Familiediagnostiek bij mitochondriële overerving** Bij sommige mitochondriële aandoeningen wordt de ziekte niet veroorzaakt door een afwijking in het kern-DNA, maar door een afwijking in het mitochondriaal mtDNA,

dat afkomstig is van de eicel. Na de bevruchting wordt het mtDNA volkomen willekeurig door de zich delende cellen van de vrucht verspreid. Een mutatie (verandering) in die mitochondriën wordt dus van moeder op al haar nakomelingen overgedragen. Een mitochondriële erfelijke aandoening komt dus zowel bij jongens als bij meisjes voor, maar wordt alleen via de eicel doorgegeven. Alle volgende kinderen van dezelfde moeder kunnen symptomen gaan krijgen, maar alleen de meisjes geven de aandoening door. De mate waarin nakomelingen last hebben van de mtDNA-mutaties kan sterk wisselen; de ernst van de symptomen is door de willekeurigheid van de verspreiding van de DNA-mutatie praktisch onmogelijk om te voorspellen. Onderzoek kan uitwijzen of de afwijking inderdaad in het mtDNA ligt.

- **Familieonderzoek** Familieleden van een kind met een aandoening kunnen verwezen worden naar een klinisch genetische afdeling, verbonden aan één van de UMC's. De klinisch geneticus kan informeren over de erfelijkheidsaspecten en onderzoek naar dragerschap laten verrichten. Het is niet altijd mogelijk om betrouwbaar dragerschapsonderzoek te doen bij een niet-verwante partner. Over het algemeen is de dragerschapsfrequentie van dit soort aandoeningen onder de algehele bevolking niet groot. De klinisch genetische centra volstaan dan met een kansberekening.
- **Zelfbeschikkingsrecht** Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Daarom moet worden geaccepteerd dat iemand niet wil laten onderzoeken of hij/zij mutatie-dragers is. Dit kan echter wel gevolgen hebben voor familieleden, die hierdoor wellicht ook niet te weten komen dat zij het risico lopen mutatie-dragers te zijn.
- **Informeren familieleden** Gezien de Nederlandse privacywetgeving is het klinisch genetici/consulenten niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over de gevonden mutatie. Echter, de patiënt kan onder begeleiding van, en met behulp van door de klinisch geneticus opgestelde familiebrieven, zijn/haar familieleden informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

Kinderwens/prenatale diagnostiek

- **Kinderwens en reproductieve opties** Als de diagnose genetisch bij het kind is vastgesteld (d.w.z. de genmutatie is bekend) of wanneer een enzymmeting de aandoening heeft bevestigd, dan kan de behandelend kinderarts de ouders, wanneer het gezin nog niet compleet is, informeren over het risico op een kind met de betreffende aandoening in een volgende zwangerschap. De ouders kunnen voor een voorlichtings- en advies gesprek ook worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum. Afhankelijk van de gemaakte afspraken worden de

ouders door de kinderarts of door de klinisch geneticus geïnformeerd over de mogelijke handelingsopties die er zijn om de aandoening bij een volgend kind vast te stellen en/of te voorkomen. Eventueel kan men prenataal onderzoek laten uitvoeren (zie *Consultatie en verwijzing*).

Ouders hebben diverse mogelijkheden. Ze zullen zelf een, voor hen passende, keuze moeten maken. Een klinisch geneticus (en/of genetisch consulent) kan hulp bieden bij het nemen van een beslissing. Keuzemogelijkheden zijn:

- natuurlijke zwangerschap met het risico dat het kind aangedaan is;
 - kinderloos blijven;
 - prenatale diagnostiek met zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind;
 - preïmplantie genetische diagnostiek;
 - adoptie;
 - ei-/zaadceldonatie.
- **Prenatale diagnostiek** Ouders die een risico hebben op een (volgend) kind met de aandoening, kunnen dit in de zwangerschap laten onderzoeken door middel van een vlokentest. Een vlokentest is mogelijk wanneer de mutatie (verantwoordelijk voor de aandoening) bij de aanstaande ouders bekend is. Een vlokentest wordt gedaan bij 11-12 weken zwangerschap. De uitslag duurt 2-3 weken. Als de uitslag van de vlokentest afwijkend is en de aanstaande ouders dus een kind met de aandoening verwachten, staan de ouders voor de beslissing de zwangerschap wel of niet af te breken. Deze beslissing moet zorgvuldig overwogen worden, liefst vóór een zwangerschap. Ouders kunnen daarbij hulp krijgen van een centrum voor prenatale diagnostiek (in de UMC's), waaraan klinisch genetici en gespecialiseerde gynaecologen verbonden zijn. Er kan ook een vruchtwaterpunctie rond de 15^e - 16^e week gedaan worden, maar ook deze uitslag laat circa 2-3 weken op zich wachten. Dit maakt het een minder geschikte optie.
 - **Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)** Wanneer wordt overwogen om via PGD zwanger te worden, kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie *Consultatie en verwijzing*). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutaties (PGD-onderzoek). Een of twee niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.
 - **Medicatie bij zwangerschap en borstvoeding** Door o.a. het degeneratieve karakter van de aandoeningen zijn er nauwelijks vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd met een kinderwens. De behandelingen met een contra-indicatie, zoals enzymtherapie worden bovendien aan een beperkte patiëntengroep voorgeschreven. Derhalve zullen situaties waarbij dit aspect speelt zich vrijwel niet voordoen.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Algemeen

- **Hulp en informatie** De onbekendheid van de aandoening bij de meeste zorgverleners, bemoeilijkt voor ouders en gezinsleden het krijgen van adequate informatie en hulp bij de specifieke medische aspecten van het leven met de ziekte.
- **Acute situaties** In acute situaties (o.a. bij infusiereacties, ontregeling), maar ook in minder acute omstandigheden (bijvoorbeeld bij vragen over de voeding) geldt in het algemeen de afspraak dat ouders of patiënten contact opnemen met het behandelende team. Elk behandelend team heeft een 24-uurs-bereikbaarheidsdienst voor acute vragen.
Het is raadzaam om bij de patiënt en/of de ouders en bij voorkeur ook bij de specialist metabole ziekten de bijzonderheden (maatregelen, afspraken, taakverdeling en zorgcoördinatie) rondom acute situaties na te vragen. Ouders kunnen de afspraken op schrift vragen aan het behandelend team, zodat de afspraken bij de huisarts en in noodsituaties snel bekend kunnen zijn.
- **Infusiereacties** Intraveneuze enzymtherapie wordt meestal thuis gegeven door de ouders zelf of door de thuiszorg. Bij calamiteiten, zoals een infusiereactie zal de huisarts (soms) het eerste aanspreekpunt zijn. Het is van belang dat bij triage de urgentie-status bekend is en dat de (dienstdoende) huisarts over handelingsschema's kan beschikken.
- **Koorts/infecties** Door koorts/infecties kan het ziektebeeld van met name lysosomale ziekten, mitochondriële aandoeningen en aminozuurstoornissen verslechteren. Klachten kunnen ontstaan omdat de stofwisseling verandert, maar waarschijnlijk dragen ook de ontstekingsprocessen zelf bij tot toename van de klachten. Snelle behandeling van de infectie/koorts is daarom noodzakelijk. Het advies is om altijd paracetamol te geven bij koorts en heel laagdrempelig antibiotica voor te schrijven. In veel gevallen wordt antibioticaprofylaxe voorgesteld.
Bij aandoeningen in de aminozuurstofwisseling kan de bloedconcentratie van bepaalde eiwitten door spierafbraak bij koorts/ziekte verhoogd zijn. Daarnaast is bij koorts/ziekte de therapietrouw in het geding door verminderde intake bij malaise, terwijl dan juist het nuttigen van een minimale hoeveelheid aminozuren voor deze patiënten noodzakelijk is. Om te zorgen dat minder toxische stoffen gevormd worden, moet de hoeveelheid eiwit in het dieet wél verlaagd worden ten opzichte van de koorts-/ziektevrije periode. Ouders zullen bij ziekte daarom meestal zelf al het dieet van hun kind aanpassen.
- **Obstipatie** Ook obstipatie kan een oorzaak van ontregeling zijn, met name bij kinderen met een organisch zuursyndroom (o.a. propionacidemie). Het is van belang obstipatie te voorkomen of met laxantia te behandelen.

- **Meerdere gezinsleden** Tussen het ontstaan van de eerste klachten en het stellen van de diagnose van een erfelijke stofwisselingsziekte zit soms een lange periode. Dit kan ertoe leiden dat er inmiddels meerdere kinderen met dezelfde ziekte zijn binnen het gezin (bij een recessieve ziekte is het herhalingsrisico 25%).
- **Kinderwens: prenatale diagnostiek en PGD** Als na vaststellen van de diagnose het gezin nog niet compleet is, kan er een specifieke vraag zijn naar mogelijkheden om bij een volgende zwangerschap het risico op de ziekte uit te sluiten (zie *Erfelijkheidsvoorlichting*).
- **Medicatie** Voor *valproïnezuur* (o.a. Depakine®) geldt bij een aantal mitochondriële aandoeningen, met name het Alpers syndroom een contra-indicatie. Voor kinderen die het ketogeen dieet moeten gebruiken, geldt dat de medicatie ook geen koolhydraten mag bevatten. Vooral suspensies voor antibiotica bevatten vaak aanzienlijke hoeveelheden koolhydraten.
- **Apotheker** Ook de apotheker dient op de hoogte te zijn van de eventuele medicamenteuze beperkingen bij mitochondriële aandoeningen.
- **Vitaminegebrek** Het strikte dieet bij sommige aandoeningen kan leiden tot gebrek aan vitamines (o.a. vitamine B₂ en vitamine B₁₂) en ijzer. De huisarts is alert op symptomen van deze gebreken. Suppletie en adviezen van een gespecialiseerde diëtist zijn vaak wenselijk.
- **Osteoporose** Ten gevolge van een strikt dieet (bij beperking van melkproducten) kan soms door calciumgebrek osteoporose optreden. Voldoende vitamine D (door zonlicht of suppletie) en voldoende calcium (voeding of suppletie) zijn nodig. De diëtist kan adviezen geven. Behandeling met *bisfosfonaten* kans soms nodig zijn, indien er spontaan fractures zijn opgetreden. Het risico op osteoporose is groter voor kinderen die het ketogeen dieet volgen.
- **Vaccinaties** In overleg met de behandelend specialist kunnen vaccinaties volgens het Rijksvaccinatieprogramma meestal normaal plaatsvinden. Vaccinaties kunnen bij aminozuurstofwisselingsziekten of bij mitochondriële ziekten de patiënten ontregelen.
- **Griepvaccinaties** In overleg met de behandelend arts komen patiënten met een neurodegeneratieve stofwisselingsziekte doorgaans in aanmerking voor een griepvaccinatie.
- **Status na splenectomie** Bij patiënten bij wie de milt is verwijderd, is vaccinatie tegen pneumococci en antibioticaprofylaxe noodzakelijk.
- **Kleplijden** Endocarditisprofylaxe kan bij kleplijden noodzakelijk zijn.
- **Vegetatieve eindsituatie: wens tot levensbeëindiging** Bij een aantal aandoeningen zal door de psychomotore achteruitgang een deel van de kinderen uiteindelijk in een vegetatieve eindsituatie geraken. Vragen over beperkingen van de behandeling c.q. het beperken van de behandeling en een mogelijke wens tot levensbeëindiging en de eventuele uitvoering ervan, zijn belangrijke

punten die spelen voor de ouders en hun kind. Wanneer het kind in het ziekenhuis is opgenomen, ligt de medische zorgtaak bij de behandelend specialist (kinderarts/kinderneuroloog). Het is van belang deze punten al in een eerder stadium bespreekbaar te maken. Dit kan voor de ouders moeilijk zijn, maar ook voor de specialist/huisarts zelf. De factoren die meewegen bij bepalen van een passend gespreksmoment en de inhoud zijn o.a. de gestage afname van de communicatiemogelijkheden, toename van infecties, epilepsie en ander medische complicaties en de mate waarin ouders en verwanten nog vinden dat kwaliteit van leven aanwezig is.

Vrijwel altijd zal er sprake zijn van wilsonbekwaamheid. Als dat niet zo is, gelden er zorgvuldigheidseisen, bijvoorbeeld met betrekking tot beslissingsbevoegdheid en de consistentie van de wens tot levensbeëindiging. Binnen wettelijke kaders kunnen huisartsen hulp bieden bij euthanasie.

De Nederlandse Vereniging voor een Vrijwillig Levens-einde kan informeren over mogelijkheden van waardig sterven (zie *Consultatie en verwijzing*).

Nabestaanden kunnen behoefte hebben aan professionele ondersteuning bij het verwerken van hun verlies.

Psychosociale aspecten

- **Psychosociale ondersteuning** Indien er sprake is van een verstandelijke beperking moet rekening gehouden worden met de toekomstmogelijkheden ten aanzien van het maatschappelijk functioneren; de woonomstandigheden, opleiding en beroep (vooral van de ouders). De huisarts kan psychosociale ondersteuning bieden of verwijzen naar maatschappelijk werk, orthopedagogische en/of psychologische hulpverlening. Soms is (gedeeltelijk) verblijf in een instelling voor verstandelijk gehandicapten noodzakelijk. MEE, CIZ en CCE zijn instanties die ondersteuning bij deze trajecten kunnen geven (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Adolescenten** In de puberteit zijn verschillende facetten van de behandeling, zoals bijvoorbeeld de frequente bloedcontroles en het dieet, mogelijk nog meer belastend

en is aandacht voor de therapietrouw van belang. De huisarts kan hierbij ondersteunen of wijzen op de mogelijkheden tot lotgenotencontact.

- **Dieet** Een noodzakelijk dieet kan door de patiënt (en ouders) als erg beperkend ervaren worden; veel producten moeten worden vermeden en er moet altijd worden gelet op wat wordt genuttigd. In sociale situaties (uit eten, feesten) moet(en) de patiënt/ouders steeds zoeken naar mogelijkheden binnen de dieetregels. Extra uitleg over het dieet aan de omgeving (leeftijdsgenootjes, school, hulpverleners) is altijd nodig. Ook kan het moeilijk zijn een keuze te maken in producten, met name bij een verstandelijke beperking. Goede voorlichting, hulp en ondersteuning door een gespecialiseerde diëtist zijn dan ook gewenst. Soms zijn voor diverse doelgroepen materialen op maat beschikbaar, zoals vereenvoudigde methodieken voor mensen met een verstandelijk beperking, of vertalingen.
- **Belasting omgeving** De (praktische) zorg voor het zieke kind (ziekenhuiscontroles, een strikt dieet) en de organisatie ervan, de emotionele belasting, de afname van met name de cognitieve/lichamelijke mogelijkheden, de zorg voor de andere gezinsleden en de impact van de erfelijkheidsaspecten zijn een grote draaglast voor de ouder(s) en anderen in de omgeving van de patiënt. De huisarts let op signalen die kunnen wijzen op een te grote lichamelijke en/of psychische belasting van de gezinsleden.
- **Lotgenotencontact** Via de patiëntenvereniging is er mogelijkheid tot lotgenotencontact (Zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Voorzieningen en aanpassingen kunnen nodig zijn afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de (ouders van de) patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals de Tegemoetkoming Onderhoudskosten thuiswonende Gehandicapte kinderen (TOG) en het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties, zoals CIZ, CCE, MEE en Welder (zie *Consultatie en verwijzing*).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek, behandeling en begeleiding** In een aantal UMC's is er een afdeling Metabole Ziekten met een multidisciplinair behandelteam. Deze teams beschikken over actuele kennis. Men kan hier terecht voor het stellen van de diagnose, erfelijkheidsonderzoek of voor een second opinion.
 - **Onbegrepen ontwikkelingsachterstand** Multidisciplinaire diagnostiek i.v.m. een ontwikkelingsachterstand/complex neurologische aandoening kan plaatsvinden in o.a. het Sylvia Tóth centrum (UMCU/WKZ), zie www.umcutrecht.nl/subsite/Sylvia-Tóth-Centrum.
 - **Aminozuurstofwisselingsziekten** Het *UMCU/WKZ afdeling Metabole en endocriene ziekten* beschikt over klinische expertise m.b.t. onder meer crisisbehandeling van stofwisselingsziekten, organische acidemieën, neuro-metabole stoornissen, stofwisselingsziekten met epilepsie, skeletdysplasieën en ook glycogeen stapelingsziekten en het ketogeen dieet. Zie www.metabole-ziekten.nl.
 - **Lysosomale stapelingsziekten** Stamceltransplantatie (SCT) voor metabole ziekten wordt uitsluitend in het UMCU/WKZ uitgevoerd, zie de subsite stamceltransplantaties op www.metabole-ziekten.nl. *Sphinx, the Amsterdam Lysosome Center* is een samenwerkingsverband binnen het Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) van de afdelingen Medische Biochemie, Radiologie, Interne Geneeskunde en het Emma Kinderziekenhuis. Binnen Sphinx zijn voor lysosomale stapelingsziekten de klinische, biochemische en genetische kennis en mogelijkheden verenigd. Naast multidisciplinaire patiëntenzorg vindt klinisch en preklinisch onderzoek plaats, zie www.metaboleziekten.nl en www.metaboleziekten.nl/ziekten/lid/sphinx. Ook het *Erasmus MC Rotterdam* heeft een multidisciplinair expertisecentrum voor de behandeling van lysosomale stapelingsziekten en andere metabole ziekten (specifieke expertise m.b.t. de ziekte van Pompe). De afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuisapotheek, Inwendige Geneeskunde en (Kinder-) Neurologie werken intensief samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en vooral patiëntenzorg, zie www.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten.
 - **Mitochondriële aandoeningen** Nijmegen Centrum voor Mitochondriële Ziekten is verbonden aan het UMC St. Radboud. De kinderartsen metabole ziekten en kinder-neurologen werken samen met de klinisch genetici en de laboratoria van de afdelingen Kindergeneeskunde/ Neurologie (mitochondriële sectie), Antropogenetica (DNA-onderzoek) en Neuromorfologie/Pathologische Anatomie ((spier-)weefselonderzoek), zie www.ncmd.nl/page/179/ncmd-algemeen-.nl en www.umcn.nl/Kinderziekenhuis/zorg/afdelingen/-metaboleziekten.
- **Overige aandoeningen** In het VUmc Amsterdam is een internationaal erkend expertisecentrum op het gebied van afwijkingen van de witte stof in de hersenen (leukodystrofieën, Vanishing White Matter). In UMC St. Radboud in Nijmegen is ook expertise over neuro-metabole ziekten (Glut 1) aanwezig.
- **Expertisevorming** In het kader van expertisevorming, worden in de komende jaren voor veel neurodegeneratieve stofwisselingsziekten multidisciplinaire expertiseteams gevormd in specifieke UMC's. De laatste informatie met betrekking tot expertisevorming, krijgt u via VKS of bij de sectie metabole ziekten van de NVK.
- **Nederlandse Vereniging van Kinderartsen Sectie Metabole Ziekten (SMZ)** De SMZ is nauw verwant met de wetenschappelijke sectie van de ESN (Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland, www.esnl.nl) waarin kinderartsen, kinderneurologen, biochemici, genetici en moleculair biologen, evenals AIO'S in betreffende vakgebieden participeren (zie www.nvk.nl).
- **Landelijke Adviescommissie Neonatale Screening voor Metabole Ziekten** De Adviescommissie Neonatale Screening voor Metabole Ziekten is samengesteld uit kinderartsen van de universitaire metabole centra, biochemici, diëtisten en een TNO-afgevaardigde (zie organisatie/commissies op www.nvk.nl).
- **Erfelijkheid**
 - Voorlichting/advisering/diagnostiek: Klinisch genetische centra, zie www.vkgn.org.
 - Intake en laboratoriumonderzoek voor Preimplantatie Genetische Diagnostiek (PGD) vinden plaats op de afdeling Klinische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Maastricht (MUMC+). De IVF-behandeling kan worden verricht in Maastricht en ook in de universitaire centra van Groningen en Utrecht, zie www.pgdnederland.nl en www.vkgn.org.
- **Patiëntenvereniging** De Patiëntenvereniging voor Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS) biedt naast belangenbehartiging ook voorlichtingsmateriaal en lotgenotencontact. Zowel voor patiënten als voor hulpverleners is informatie beschikbaar. Ook voor advies en praktische ondersteuning kunnen patiënten terecht, zie www.stofwisselingsziekten.nl.
- **Nederlandse Vereniging voor een Vrijwillig Levensinde** www.nvve.nl.
- **Centrum voor Consultatie en Expertise (CCE)** CCE biedt advies en ondersteuning bij bijzondere zorgvragen. CCE richt zich op mensen met complexe gedragsproblematiek, met name wanneer specifieke kennis en ervaring nodig is en reguliere hulpverlening geen oplossing kan bieden, zie www.cce.nl.

- **MEE MEE** geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke handicap, lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer: 0900-9998888 (lokaal tarief) of www.mee.nl.
- **Welder** Welder -voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk- geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via telefoon: 0900 480 0300 (30 cent/minuut) of www.weldergroep.nl.
- **Relevante websites**
 - De website van de patiëntenvereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS) met informatie over stofwisselingsziekten, nieuws en mogelijkheden tot lotgenotencontact door middel van een forum www.stofwisselingsziekten.nl
Via de website zijn diverse materialen te downloaden, onder andere informatie over de diverse ziektebeelden.

Door het aanvragen van een inlogcode bij de VKS is het o.a. voor artsen mogelijk de informatie van het besloten gedeelte te bekijken.

- Website van het AMC met uitleg over stofwisselingsziekten
www.metaboleziekten.nl/ziekten
- Website van het UMCU/WKZ met uitleg over stamceltransplantatie
www.metabole-ziekten.nl
- Website ESN
www.esnl.nl
- Website van de internationale wetenschappelijke vereniging metabole ziekten
www.ssiem.org
- Website met brochure van het RIVM over de hielprik
www.rivm.nl
- Website met informatie, uitleg en verwijzingen over erfelijke aandoeningen
www.erfelijkheid.nl
- Website met informatie over zeldzame aandoeningen
www.orphanet.nl

Literatuurlijst

1. Aldenhoven M, de Koning TJ, Wulffraat NM, Boelens JJ. Stand van Zaken. Navelstrengbloed van een onverwante donor als bron voor stamceltransplantaties bij aangeboren stofwisselingsziekten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008; 152:1719-24.
2. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stemcell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(5): 485-98.
3. Falk MJ, Sondheimer N. Mitochondrial genetic diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Dec;22(6):711-6.
4. Falk MJ. Neurodevelopmental manifestations of mitochondrial disease. *J Dev Behav Pediatr.* 2010 Sep;31(7):610-21. Review.
5. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy-an update. *Neuropediatrics.* 2010 Feb;41(1):1-6. Review.
6. Hollak CEM, Boot RG, Poorthuis BJHM, Aerts JMFG. Casuïstiek: Van gen naar ziekte; de ziekte van Gaucher. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2163-6.
7. Koene S, Smeitink JAM. Mitochondrial medicine: a clinical guideline. 2011. 1e druk. Nijmegen Khondrion BV. ISBN 978-90-817737-0-6.
8. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, García Cazorla A, Goodman SI, Koeller DM, Kyllerman M, Mühlhausen C, Müller E, Okun JG, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I-revised recommendations. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(3):677-94.
9. Labauge P, Renard D, Castelnovo G, Sabourdy F, de Champfleury N, Levade T. Beta-mannosidosis: a new cause of spinocerebellar ataxia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Jan;111(1):109-10.
10. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, Wevers RA, Scheffer H, Willemsen MA et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010 Mar;133(Pt 3):655-70.
11. Lemyre E, Russo P, Melançon SB, Gagné R, Potier M, Lambert M. Clinical spectrum of infantile free sialic acid storage disease. *Am J Med Genet.* 1999 Feb 19;82(5):385-91. Review.
12. Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. Mucopolidosis II. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2008 Aug 26 [updated 2009 Jul 7].
13. Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr.* 2000 Sep;159(9):699-703.
14. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 21.
15. Pastores GM. Krabbe disease: an overview. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S75-81. Review.
16. van Rossum IA, ten Houten R. Klinische les. Alledaagse symptomen als uiting van MELAS. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A2168.
17. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzi A, de Koning TJ, Mancini GM, van Wieringen WN, Barkhof F, Wolf NI, van der Knaap MS. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain.* 2010 Oct;133(10):2971-82.
18. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple Syrup Urine Disease. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.2006 Jan 30 [updated 2009 Dec 15].
19. Thappa DM, Singh A, Jaisankar TJ, Rao R, Ratnakar C. Pebling of the Skin: A Marker of Hunter's Syndrome. *Pediatric Dermatology.*1998; 15 (5):370-3.
20. Touw CML, Aldenhoven M, van Hasselt PM, Wijburg FA, Teunissen Q, van der Ploeg AT, Mulder MF, Boelens JJ, de Koning TJ. Presenterende symptomen bij het syndroom van Hurler. Handvaten voor een eerdere diagnose? *Tijdschr Kindergeneesk* 2010;78(4):149-54.
21. Valstar MJ, Marchal JP, Grootenhuis M, Colland V, Wijburg FA. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:43.
22. Wilson GN, Cooley WC. Part VIII Management of neurodegenerative metabolic disorders. In: *Preventive Health Care for Children With Genetic Conditions: Providing a Primary Care Medical Home.* 2006. 2e druk. Cambridge University Press. ISBN 0-521-61734-0.
23. Wortmann SB, Lefeber DJ, Dekomien G, Willemsen MA, Wevers RA, Morava E. Substrate deprivation therapy in juvenile Sandhoff disease. *J Inher Metab Dis.* 2009 Nov 4.
24. Website VKS (Vereniging voor Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten): www.stofwisselingsziekten.nl.
25. Oratie Frits Wijburg, Het nut van postzegels verzamelen, 2005.
26. Oratie Carla Hollak, Dr. Pangloss en de Geneeskunde, 2010.

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de patiëntvereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Deze brochure maakt deel uit van een reeks. De beschikbare informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen zijn te downloaden via www.nhg.org en www.vsop.nl. Mocht u een brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

Vereniging voor Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)

De VKS zet zich in voor meer dan 160 verschillende stofwisselingsziekten. Individueel komen de meeste ziekten maar zelden voor, maar als groep treffen deze ziekten meer dan 10.000 gezinnen in Nederland, soms met meerdere patiënten per familie. Alle erfelijke stofwisselingsziekten hebben met elkaar gemeen dat zij veroorzaakt worden door een erfelijke afwijking in de aanmaak van een specifiek enzym. VKS zet zich in voor patiënten met een stofwisselingsziekte en hun naasten, door het beschikbaar maken van informatie, het behartigen van belangen en het verzorgen van lotgenotencontact. VKS heeft circa 1500 leden.

VKS
Postbus 664
8011 PJ ZWOLLE
Telefoon: 038 420 17 64
Fax: 038 420 14 47
E-mail: info@stofwisselingsziekten.nl
www.stofwisselingsziekten.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties – voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter – samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP is gerealiseerd.

VSOP
Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon: 035 603 40 40
Fax: 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardenontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap
Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon: 030 282 35 00
Fax: 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw C.W. van Breukelen BSc, coördinator Zeldzame Aandoeningen VSOP
Mevrouw drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG n.p./auteur VSOP
Mevrouw drs. H. Meutgeert, directeur VKS
Mevrouw drs. S. Oude Vrielink, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG

De tekst is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van Dr. T.J. de Koning, kinderarts Metabole Ziekten. Universitair Medisch Centrum Groningen; afdeling Genetica, Groningen.

Mevrouw drs. J.C. Korver, huisarts en mevrouw drs. J. Ras leverden literatuurgegevens.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2012

