

Klinische genetica (39): de hielprik

H. de Nijs Bik, kinderarts (senior)

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandter-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts

screening (*screening*) – fenylnketonurie (*phenylketonurias*) – hypothyreoïdie/aangeboren (*hypothyroidism/congenital*) – adrenale hyperplasie, congenitale (*adrenal hyperplasia, congenital*)

Met de hielprik wordt elke pasgeborene onderzocht op een aantal aandoeningen die snel behandeld moeten worden om schade bij het kind te voorkomen. In Nederland wordt sinds 1974 landelijk gescreend op fenylnketonurie (PKU), sinds 1981 op congenitale hypothyreoïdie (CHT) en sinds 2000 op het adrenogenitaal syndroom (AGS). Bij een afwijkende uitslag van de hielprik wordt nader onderzoek gedaan en wordt de betreffende aandoening vastgesteld of uitgesloten. Veel huisartsen zullen in dit kader te maken krijgen met bezorgde ouders en met kinderen bij wie mogelijk een congenitale behandelbare aandoening wordt vastgesteld. In dit artikel aandacht voor de aandoeningen waarop anno 2003 gescreend wordt.

Fenylnketonurie

Fenylnketonurie (PKU) is een erfelijke stofwisselingsziekte die zonder vroege behandeling tot een verstandelijke handicap leidt. De incidentie is ongeveer 1:18.000 pasgeborenen. Bij PKU treedt hyperfenylalaninemie op door een deficiëntie van het enzym fenylnalaninehydroxylase in de lever of door een ander enzymdefect in de metabole route. Door het enzymdefect kan het fenylnalanine uit de voeding niet worden omgezet tot tyrosine. De ophoping van fenylnalanine en zijn bijproducten is schadelijk voor de hersenen.

Vóór de introductie van de screening werden kinderen met PKU pas na enkele jaren opgespoord. Van 1974 tot en met 1994 werd het fenylnalaninegehalte in het hielprikbloed gemeten met de zogenaamde Guthrietest, een bacteriologisch onderzoek. Sinds 1995 wordt de Quantasemethode gebruikt, een enzymatische/colorimetrische methode. De Quantasemethode is objectiever en makkelijker te automatiseren.

De grootste groep kinderen met PKU (circa 97%) heeft een fenylnalaninehydroxylasedeficiëntie. Bij een kleine groep (maximaal 3%) wordt PKU veroorzaakt door een deficiëntie van de cofactor BH4 (tetrahydrobiopterine). Deze oorzaak moet bij ieder kind met een verhoogd fenylnalaninegehalte zo snel mogelijk worden uitgesloten. Het klinisch beeld is ernstig met een progressief neurologische achteruitgang en vereist een andere behandeling dan PKU. Men spreekt daarom ook wel van maligne hyperfenylalaninemie. Sommige kinderen met een verhoogd fenylnalaninegehalte lijden niet aan klassieke PKU maar aan hyperfenylalaninemie. Bij deze milde variant vertoont het enzym fenylnalaninehydroxylase nog enige activiteit – in tegenstelling tot bij echte PKU. De fenylnalaninespiegels zijn lager (<600 $\mu\text{mol/l}$) dan bij klassieke PKU (>600 $\mu\text{mol/l}$).

Als het fenylnalaninegehalte in het bloed, afgenomen bij de hielprik, te hoog is, treedt het protocol in werking en moet zo snel mogelijk met een dieet begonnen worden. De behandeling bestaat uit een streng eiwitbeperkte voeding, aangevuld met een aminozurenmengsel waarin (vrijwel) geen fenylnalanine aanwezig is. Het dieet wordt aangepast op grond van de hoeveelheden fenylnalanine in het bloed. Groei en ontwikkeling van het kind worden goed gecontroleerd. Het dieet moet levenslang worden volgehouden. Bij een goede instelling is de prognose wat betreft de ontwikkeling in het algemeen goed. Vrouwen met PKU die de vruchtbare leeftijd bereiken, moeten enkele voorzorgsmaatregelen in acht nemen (Zie 'Maternale PKU').

Maternale PKU

Een vrouw op vruchtbare leeftijd die aan PKU lijdt, moet zich strikt aan een dieet houden. De fenylalaninespiegels in het bloed moeten worden bewaakt. Vooral tijdens het voorbereiden en doormaken van de zwangerschap is dit belangrijk. Als de fenylalaninespiegels bij een aanstaande moeder te hoog zijn, bestaat er een verhoogd risico dat de baby zogenaamde 'maternale PKU' krijgt. De verhoogde moederlijke fenylalaninespiegels kunnen de baby beschadigen. Kenmerken daarvan zijn microcefalie, hartafwijkingen en mentale retardatie.

De uitvoering van de hielprik

De hielprik wordt tussen de vierde en zevende levensdag uitgevoerd, waarbij de dag van de geboorte dag 0 is. Een ervaren verpleegkundige staat in voor de uitvoering. Er wordt gebruikgemaakt van een klein mesje van maximaal 2,4 mm lengte. De punctie wordt in principe aan de zijkant van de hiel uitgevoerd, nadat met zekerheid is vastgesteld dat de voet goed warm is. Een paar druppels bloed worden in het daartoe bestemde rondje op het hielprikformulier aangebracht en door het papier opgezogen. De kaart wordt ingestuurd naar het RIVM, waar de bepalingen met optimale referentiewaarden vergeleken kunnen worden. De hielprikkaarten worden bewaard. De mogelijkheid om alsnog diagnostiek te doen bij bijvoorbeeld een overleden kind, is in het verleden al zeer belangrijk gebleken.

De hielprikscreening is in Nederland dankzij de entadministraties en de neonatale screeninglaboratoria uitstekend georganiseerd. In het Draaiboek Neonatale Screening (zie www.entadministraties.nl) is de werkwijze vastgelegd. Mede dankzij de jaarlijkse procesevaluatie van TNO-PG (Preventie en Gezondheid) wordt een en ander optimaal bewaakt en kunnen verbeteringen worden ingevoerd.

In 2001 was de opkomst voor de PKU-test 99,5%; 32 van de ruim 204.000 levend geboren kinderen werden verwezen naar de kinderarts en 21 kinderen bleken behandeling nodig te hebben.

PKU is een autosomaal-recessief erfelijke aandoening en meestal is het mogelijk om de twee DNA-mutaties (het gen ligt op chromosoom 12q) bij een patiënt aan te tonen. Onderzoek op dragerschap bij de ouders is mogelijk en ook bij hun familieleden. Ook prenatale diagnostiek met een vlokentest is desgewenst mogelijk.

Congenitale hypothyreïdie

Sinds 1981 wordt in Nederland op congenitale hypothyreïdie (CHT) gescreend. Bij ongeveer 1:3000 geboorten in Nederland wordt CHT vastgesteld: dit zijn 60 tot 70 kinderen per jaar.

Zonder screening bij de hielprik zijn de klinische kenmerken pas rond drie maanden of nog later duidelijk. Zonder behandeling blijven de kinderen klein, wordt het uiterlijk grover en pasteus en blijkt een verstandelijke handicap op te treden. In het hielprikbloed wordt in eerste instantie alleen T4 (thyroxine) gemeten. Per dag wordt in de 20% monsters met het laagste T4-gehalte ook TSH (schildklierstimulerend hormoon) gemeten. Bij de 5% monsters met het laagste T4 wordt bovendien ook het TBG (thyroxinebindend globuline) gemeten. Het voordeel van deze aanpak is dat niet alleen de primaire hypothyreïdie (probleem ligt in de schildklier) maar ook de secundaire patiënten (probleem in de hypofyse) en tertiaire patiënten (probleem in de hypothalamus) worden opgespoord. Dankzij de bepaling van het TBG bij de screening wordt juist voorkomen dat veel kinderen met een TBG-deficiëntie, een onschuldige afwijking, worden opgespoord. De bepalingen worden met immunochemische methoden verricht.

Bij een afwijkende uitslag treedt het protocol in werking. De baby wordt verwezen naar de kinderarts en vervolgonderzoek wordt met spoed ingezet. Het streven is om de behandeling uiterlijk op de 21ste dag te laten starten. Als de baby CHT heeft en de oorzaak optimaal is uitgezocht, volgt behandeling met thyroxinesubstitutie in een dusdanige dosis dat het thyroxinegehalte in het normale gebied terechtkomt. Geregelde controles zijn nodig.

Meestal is congenitale hypothyreïdie (na onderzoek van de diverse mogelijke oorzaken) niet genetisch bepaald en is het herhalingsrisico laag. Toch moet elk geval afzonderlijk worden beoordeeld. In 2001 werden 283 baby's naar de kinderarts verwezen. Van deze groep bleken 71 kinderen primaire CHT te hebben; al deze patiëntjes werden binnen 21 dagen behandeld. Twaalf kinderen hadden secundaire of tertiaire CHT. Bij aanvullende testen bleken 166 kinderen geen CHT te hebben en 13 een passagère CHT. Bij de overige kinderen was het onderzoek nog lopend toen het rapport werd afgesloten.

PKU-diagnostiek werd preciezer en eenvoudiger

In 1934 stelde de Noorse kinderarts Asbjorn Folling bij ongeveer 10% van een groep verstandelijk gehandicapte kinderen vast dat zij een verhoogd gehalte pyrodruivenzuur in de urine hadden. PKU werd daarom ook wel 'imbecilitas pyruvica' genoemd. In 1953 vond G. Jervis een deficiëntie van de oxidatie van fenylalanine in de lever. H. Bikkel ontdekte dat eiwitbeperking in de voeding de bloedspiegels van fenylalanine doet dalen.

In 1961 introduceerde R. Guthrie (1916-1995) de bacterie-inhibitietest om fenylalalinespiegels in het bloed te bepalen. Bij deze test wordt op semi-kwantitatieve wijze de concentratie van fenylalanine in het bloed gemeten. Het met bloed gevulde vloeipapier wordt verspreid op een petrischaaltje met een reïncultuur van *Bacillus subtilis* gelegd. De mate van groeiremming van de bacterie weerspiegelt de concentratie van het aminozuur fenylalanine. Sinds januari 1995 wordt deze test niet meer gebruikt, maar wordt de Quantasetest, een enzymatische/colorimetrische methode ingezet. Deze test hoeft niet meer met het oog afgelezen te worden: hij is dus objectiever en is daarbij door de automatisering eenvoudiger dan de Guthrietest. Sinds de jaren '60 brengen vele voedingsbedrijven producten op de markt die het bereiden van het dieet vereenvoudigen. Eind jaren zeventig zag men in dat een moeder met PKU en verhoogde fenylalaninewaarden in het bloed een verhoogd risico heeft van beschadiging van de kinderen. Vooral microcefalie en mentale retardatie werden herkend als gerelateerd aan PKU bij de moeder. Midden jaren tachtig kwamen de mogelijkheden voor carrierdetectie en prenatale diagnostiek, nog steeds op enzymatisch niveau. Met de lokalisatie van het gen op chromosoom 12q en de mogelijkheid van mutatie detectie verloopt de carrierdetectie nu efficiënter.

Plannen voor screening op MCADD

Per 1 mei 2003 wordt het hielprikprogramma uitgebreid met de screening van *Medium Chain Acyl-CoaA Dehydrogenase Deficiency* (MCADD). Deze screening begint in de provincies Groningen, Friesland, Drenthe en Overijssel. MCADD presenteert zich neonataal met hypoglykemie, convulsies en een verminderd bewustzijn – zelfs coma is mogelijk. Klinisch ontwikkelt zich een beeld van het Reyesyndroom met hyperammoniëmie. De prognose is slecht. Sommige gevallen van SIDS (wiegendood) blijken op deze vetzuurstofwisselingsziekte te berusten. De aandoening is autosomaal-recessief en het verantwoordelijke gen is gelokaliseerd op chromosoom 1p. In 98% van de gevallen betreft het de K329E-mutatie. De frequentie is 1 op de 6.000 à 10.000 pasgeborenen.

Adrenogenitaal syndroom

Op adrenogenitaal syndroom (AGS) wordt sinds 2000 landelijk gescreend. De incidentie is ongeveer 1 op 12.000 pasgeborenen. In het hielprikbloed wordt 17-hydroxyprogesteron bepaald met een fluoro-immunochemische methode.

Bij het adrenogenitaal syndroom is de productie van steroïden in de bijnierschors verlaagd door een enzymdefect in de biosynthese van bijnierschors-steroïden. Omdat dit leidt tot een verhoogde stimulant vanuit de hypofyse (meer ACTH-afgifte) worden de bijniere hyperplastisch. Men spreekt daarom ook wel van congenitale bijnierschors-hyperplasie. Het meest voorkomende enzymdefect in deze *pathway* is 21-hydroxylasedeficiëntie. Bij deze afwijking treedt een overproductie op van hydro-epiandrosteron en androsteendion, die ten dele worden omgezet in testosteron. Bij meisjes leidt dit tot virilisatie. Bij jongetjes is de virilisatie

minder duidelijk. Bij de 21-hydroxylasedeficiëntie kan ook de synthese van mineralocorticoiden, met name het aldosteron, gestoord zijn. Dit kan leiden tot zoutverlies met een hyponatriëmie-hyperkaliëmie dehydratie. Bij pasgeborenen kan dit probleem levensbedreigend zijn. Andere enzymdeficiënties zoals de 11 β -hydroxylase en de 17 β -OH-steroiddehydrogenase zijn zeldzamer. Therapie bestaat uit toediening van glucocorticoiden. De enzymdeficiënties leiden tot een verhoogd gehalte van 17-hydroxyprogesteron, dat in het bloed kan worden opgespoord.

AGS is een autosomaal-recessief erfelijke aandoening en bij ongeveer 80% van de patiënten is het mogelijk om de twee mutaties in het genoom (het gen ligt op chromosoom 6p) aan te tonen. Als ouders een kind hebben gehad met een 21-hydroxylasedeficiëntie en de mutaties in het gezin zijn vastgesteld, dan is in een volgende zwangerschap prenatale DNA-diagnostiek op vlokkenmateriaal mogelijk. Preventief kan de moeder in een volgende zwangerschap dexamethason (een sterk werkend glucocorticoid dat de placenta passeert) krijgen om in geval van een meisje, virilisatie van de foetus te voorkomen. Als prenatale diagnostiek een meisje laat zien wordt de behandeling met dexamethason gecontinueerd; bij een jongen hoeft dat niet.

Epiloog

Pasgeborenen in Nederland krijgen de hielprik voor screening op een aantal aandoeningen die in principe behandelbaar zijn. Meer dan 99,5% van alle pasgeborenen wordt onderzocht. Het aantal kinderen dat verder onderzocht wordt is zo klein mogelijk maar altijd groter dan het aantal kinderen dat werkelijk de aandoening heeft. Dit kan gepaard gaan met veel onrust bij de ouders. Begeleiding is daarom aangewezen, zeker wanneer PKU, CHT of AGS wordt vastgesteld. Voor het welslagen van de behandeling is een goede therapietrouw belangrijk. De begeleiding en behandeling zijn een multidisciplinair gebeuren. Erfelijkheidsvoorlichting is mogelijk en prenatale diagnostiek soms gewenst, bij AGS vooral ter behandeling van de ongeborene.

Aanbevolen literatuur:

Brande JL van den, Heijmans HSA, Monnens LAH. *Kindergeneeskunde*. 3de druk. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1998.
Blankespoor MN, Lanting CI, Verkerk PH. *Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 2001 en 3de meetpunt 1996*. TNO Preventie en Gezondheid. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie. Oktober 2002
Derksen-Lubsen G, Moll HA, Büller HA. *Compendium Kindergeneeskunde: diagnostiek en behandeling*. 2de druk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 2000.
Draaiboek Neonatale Screening. URL: www.entadministratie.nl.
Lanting CI, Verkerk PH. *Rapportage van de screening op fenyketonurie bij kinderen geboren in 2001*. TNO Preventie en Gezondheid. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie. December 2002.
Stikkelbroeck MML, Otten BJ, Noordam C, van der Kamp HJ, Lanting CI, Verkerk PH, Elvers LH, Loeber JG, Baarle W van, Verheul FEAM, Hoogh PAAM de. *Rapportage Neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom (AGS) 2001*. Februari 2002.
Website Nederlandse PKU Vereniging. URL: www.npkuv.nl.

De auteurs bedanken Liesbeth Eichelsheim voor de secretariële ondersteuning; ook danken zij dr. P.H. Verkerk (TNO-PG), voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

Adres voor correspondentie

Prof. dr. C. Schrande-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Academisch ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e-mail: connie.schrander@gen.unimaas.nl