

Voorwoord: erfelijke metabole ziekten, een vakgebied dat leeft!

P.M.W. JANSSENS

“Vertel eens over patiënten die je tegenkwam. En gebruik dat als aanleiding om wat meer over de betreffende stofwisselingsziekte en de problematiek waarmee je in dat vakgebied wordt geconfronteerd, voor het voetlicht te brengen”. Veel meer dan dat was niet nodig om een themanummer ‘erfelijke metabole ziekten’, EMZ, te doen vullen – méér dan een themanummer¹. Na aankondiging van het plan voor een EMZ-themanummer aldus, dit voorjaar, stroomden de manuscripten binnen, het een na het ander. Wat een vakgebied, EMZ, wat een respons, wat een enthousiasme!

“Eén van de mooiste dingen die je kunt doen is ‘een diagnose vanuit het laboratorium stellen’”. Deze uitspraak mocht ik ooit vernemen uit de mond van een ervaren, thans gepensioneerd, klinisch chemicus. Hij zal voor menig vakman, collega, herkenbaar zijn. Het geeft al grote voldoening als je je werk gebruikt ziet in de kliniek. En helemaal, als dat tot een beslissende wending daar leidt of -zelfs- het oplossen van een diagnostische puzzel. Een paar specialismen van de laboratoriumgeneeskunde lenen zich bij uitstek tot interactie met de kliniek en *eureka's*. Het specialisme EMZ is er daar één van.

Maar je moet wel wat te bieden hebben opdat de kliniek (met regelmaat) zijn koers laat afhangen van wat jij voor hen hebt: laboratoriumresultaten en de interpretatie daarvan door jou. Een situatie zoals deze doet zich voor als een diagnose uitsluitend (betrouwbaar) kan worden verricht op basis van laboratoriumonderzoek. Voor de laboratoriumspecialist geeft het dan nog eens extra voldoening wanneer de lab.resultaten letterlijk door zijn handen zijn gegaan. Of sterker nog, hebben moeten gaan, omdat ze van dusdanige aard zijn dat ze uitleg en interpretatie behoeven vanwege de complexiteit van de materie. Dit laatste is eerder regel dan uitzondering bij EMZ-laboratoriumonderzoek.

Het vakgebied van de erfelijke metabole ziekten houdt zich bezig met de diagnostiek en behandeling van een aanzienlijke groep voor het merendeel zeldzame tot zeer zeldzame ziekten -een ‘verzameling

witte raven’, zoals wel wordt gezegd. Alleen al een overzicht daarover houden is een onderneming op zich. Een taak die nog losstaat van de opdracht complexe analysetechnieken te beheersen, de resultaten daarvan te begrijpen en die te interpreteren in relatie tot klinische gegevens en de resultaten verkregen uit andere onderzoeken. Begrijpelijk dat de diagnostiek en behandeling van erfelijke metabole ziekten een speciale gelaagde, landelijk georganiseerde aanpak kennen (1). Op de meeste terreinen van de geneeskunde zijn het in principe alleen de dokters die klinische problematiek in kaart brengen, overzien, onderzoek laten verrichten, resultaten interpreteren en met elkaar in verband brengen, conclusies trekken en ten slotte behandeling instellen. In het vakgebied van de EMZ daarentegen wordt deze activiteit door behandelaren in nauwe samenspraak met het laboratorium gedaan. Puzzelwerk, dat alleen kan worden verricht met een goed begrip van de stof en aanzienlijke achtergrondkennis. Een uitdaging, maar ook een bijzondere verantwoordelijkheid. Terecht was het eerste vakgebied dat door de NVKC als deelspecialisme werd aangemerkt het specialisme EMZ.

De kunst is een link te kunnen leggen tussen laboratoriumwaarneming en kliniek. Verricht het juiste onderzoek en je hebt een diagnose. Maar zo simpel is het niet, het scheiden van kaf en koren. Behandelaren en laboratoriumspecialist dienen om te beginnen kenmerkende EMZ-beelden te kunnen onderscheiden. Ze moeten daarbij oog hebben voor veelbetekenende afwijkingen van het normale, voor de patiënt met een bijzonder beeld of diens – soms intuïtief – verwoorde verhaal (zie 2-5). En natuurlijk laboratoriumresultaten die er gek uitspringen kunnen thuisbrengen. Maar daarnaast moeten EMZ-professionals ook weten wanneer ze door moeten vragen en verder gaan -naar aanleiding van klinische klachten (bijv. vreemde achteruitgang, blijvende of gekke symptomen). Of bij abnormale ‘routine’-laboratoriumresultaten waarvoor geen verklaring werd gevonden in het metabole basisonderzoek (een hoog melkzuur, ammoniak, urinezuur e.a.). Ze dienen zich er bewust van te zijn wat in het standaard metabole screeningsonderzoek kan

Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem
E-mail: pjanssens@alysis.nl

¹ een tweetal bijdragen, uitvoerige reviews, van Wanders et al. over peroxisomale ziekten, en van Verhoeven et al. over het creatinemetabolisme en -transport, kon vanwege ruimtegebrek niet in dit EMZ-themanummer worden opgenomen. Deze artikelen verschijnen in een later nummer van het Tijdschrift.

worden opgespoord, en wat niet (bijv. 6, 7). Dergelijk bewustzijn om op het juiste moment door te gaan hoort niet alleen bij EMZ-behandelaars en -laboratoria in strikte zin aanwezig te zijn, maar bij behandelaars in het algemeen, zowel als bij algemene klinisch-chemische laboratoria. Vice versa dient er voor te worden gewaakt van gezonde mensen patiënten te maken, door afwijkende laboratoriumresultaten ten onrechte aan te merken als duidend op ziekte, terwijl het feitelijk biochemische afwijkingen zijn zonder klinisch gevolg. Een opdracht die geldt in de reguliere (EMZ-)praktijk (zie bijv. 8), doch meer nog bij metabole screening en de uitvoering van moderne screeningsprogramma's (zie 9, 10). Uitsluiten van ziekte is misschien nog wel moeilijker dan diagnosticeren. Zich van al die 'valkuilen' bewust is het gewoon prachtig in het EMZ-werk allerlei biochemische en wetenschappelijke kennis concreet te kunnen toepassen -kennis waarvan je (mogelijk) had gedacht dat die ver van de mens afstand- de ureum cyclus, oxidatieve fosforylering, eiwitglycosylering... (11-14). Naast het enthousiasme dat geslaagd puzzelwerk met zich meebrengt (vergelijk de puzzelaar die een cryptogram oplost) en de opwindende van de verzamelaar (vergelijk zijn voldoening over het op het spoor komen van weer een bijzonder exemplaar), levert het EMZ-werk aldus ook ruime gelegenheid tot genieten naar aanleiding van het vakinhoudelijke.

Maar er is meer dat aanleiding geeft tot enthousiasme over EMZ. EMZ is pure wetenschap, of zit daar in diagnostiek en therapeutische toepassingen heel vaak dicht tegenaan. Er valt zo veel te ontdekken in dit vakgebied -nieuwe technieken, nieuwe diagnoses, nieuwe ziekte-verklaringen, nieuwe therapieën (tabel 1). Over al deze aspecten valt te vertellen én te schrijven. En dat is te merken ook. Zie bijvoorbeeld het jaarlijkse overzicht van EMZ-publicaties in het Tijdschrift. Maar het mooiste is misschien nog wel dat de professional zich met het vakgebied EMZ direct bezig houdt met onderwerpen die onmiddellijk terugrijpen op de grote wetenschappelijke ontwikkelingen van dit moment: het humane-genoomproject (genomics), de expressie van het humane genoom (proteomics), de effecten van gendefecten op het metabolisme. Nauw daarmee samen hangt het belangrijke, fundamentele vraagstuk van de relatie tussen genotype en fenotype. Dat komt dit themanummer in bijna elke bijdrage wel op één of andere wijze aan de orde (bijv. 8, 9, 10, 15, 16).

EMZ is een terrein waar DNA-diagnostiek breed ingang heeft gekregen. Mutatieanalyse heeft zich hier, samen met enzymdiagnostiek, ontwikkeld tot hoeksteen van de diagnose. Dat heeft meer zekerheid in de diagnostiek en beter inzicht in erfelijkheid van de stofwisselingsziekten opgeleverd, met verbeterde mogelijkheden voor genetische counseling, prenatale diagnostiek, pre-implantatie genetische diagnostiek. En soms, doch lang niet altijd, leiden resultaten van DNA-onderzoek, vanwege inzicht in de genotype-fenotype-relatie, ook tot betere prognosemogelijkheden. Maar evenzeer leveren de resultaten van DNA-onderzoek uitdagende vraagstellingen op, want

Tabel 1. Mogelijkheden voor ontdekkingen, en voor publiceren, op het terrein van de erfelijke metabole ziekten

Nieuwe technieken en nieuwe analytische toepassingen daarvan
Nieuwe ziekten, incl. patiënten met een weliswaar niet nieuwe, maar toch één uiterst zeldzame, ziekte (bijv. 15)
Nieuwe of ongewone presentaties van eerder beschreven ziekten
Nieuwe relaties tussen symptomen, of verschillend gewaande ziektes
Nader inzicht in genotype-fenotype relaties en/of verklaring van symptomen
Beter inzicht in de herkomst of betekenis van biochemische afwijkingen
Nieuwe genen en genmutaties
Nieuwe therapieën (17,18)

het verband tussen binnenkant (gen) en buitenkant (fenotype) is vaak allesbehalve helder. Merk daarbij op dat erfelijke stofwisselingsziekten in feite een vorm van -ongevraagde, onbedoelde- experimenten van de natuur zijn. Daarmee bieden ze een unieke kans op bestudering van het menselijke genoom, de genexpressie en -regulatie, en ontogenese *in situ*. Nogal logisch dat dat leidt tot betrokkenheid, en dat dan in wetenschappelijke zin. En dat straalt af op de mensen van het vak, hun gedrevenheid, hun wetenschappelijke productiviteit. Door middel van zijn vak is de EMZ-specialist voortdurend heel direct betrokken bij het toenemende inzicht in de biochemie van de mens. Als dat niet inspirerend is voor de laboratoriumspecialist, die direct meerwaarde van zijn moleculaire vakkennis ziet in de kliniek, en voor de behandelaar met moleculaire interesse: steeds de nieuwste moleculair-biologische kennis te kunnen toepassen...

Terug naar de praktijk van alledag: de patiënt in de kliniek met meer of minder ernstige klachten -bijvoorbeeld invaliditeit, retardatie, een verergerend ziektebeeld, een slechte prognose, misschien een fatale afloop. Degene waarvoor het werk uiteindelijk allemaal wordt gedaan. Het zijn zorgen, verdriet, tragiek, van patiënten en ouders, die je tegenkomt -in het leed rondom de presentatie, de diagnosestelling, de prognose en (te) vaak de onbehandelbaarheid. Dit lezend in een status of casusverslag is het drama van de patiënt en eventuele verzorgers haast tastbaar. De goede verstaander herkent ook dat in de casuïstische bijdragen die dit themanummer biedt: de werkelijkheid van de behandelkamer. Maar niet minder ontroerend kan het andere uiterste zijn, de successtorys van geslaagde en/of nieuwe therapieën (zie 2, 11, 12, 15-20). Deze menselijke kant is waar dit themanummer ook een illustratie van biedt. Met de patiënt begint en eindigt het. Wijsheid is daarbij vereist op verschillende niveaus, bij behandelaars en laboratoriumspecialisten -een aanzienlijke uitdaging voor allen werkzaam in het vakgebied EMZ. Een dynamisch vakgebied, zeker. En de EMZ-professionals: wat een gedreven, enthousiaste club! Geen wonder.

Literatuur

1. Duran M, Abeling NGGM, Waterham HR, Wanders RJA. De diagnostiek van erfelijke metabole ziekten als onderdeel van de klinische chemie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 305-308.
2. Bergh FAJTM van den, Prick JJW, Verrips A, Zijlstra FSM, Wevers RA. Een aangeboren metabole stoornis bij een ruim 30-jarige man met progressief neurologisch lijden met cataract, xanthomen en diarree. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 378-381.
3. Janssens PMW, Janssen M, de Jong JGN. Een man met familiale artrose, ochronose, donkerkleurende urine en zwart oorsmeer. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 333-336.
4. Ruijter GJG, Brunt ERP, Gijsbers CFM, Groener JEM, Kramer MHH, van Diggelen OP, Poorthuis BJHM. Klinische en biochemische variabiliteit bij de ziekte van Niemann-Pick type C. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 343-348.
5. Janssens PMW, De Abreu RA, Hamel BCJ. Een patiënt met verhoogd urinezuur en een geslachtsgebonden overervende ziekte. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 370-375.
6. Niezen-Koning KE, Reijngoud DJ, Rake JP, Smit GPA, van Spronsen FJ. Twee patiënten met orgaanvergroting en een lysosomale stapelingsziekte, welke niet met screenend stofwisselingsonderzoek te vinden is. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 348-351.
7. Bergh FAJTM van den, Tummers RFHM, Wevers RA. Een glycosyleringsdefect bij een 4 maanden oude zuigeling: chemische basisdiagnostiek en transferrine isoelectric focussing volstaan niet. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 359-362.
8. Poorthuis BJHM, Brouwer OF, Groener JEM. Metachromatische leukodystrofie: diagnostische valkuilen, klinische variabiliteit en mogelijkheden voor therapie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 356-359.
9. Reijngoud DJ. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie; wat is de betekenis van deze biochemische afwijking? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 337-340.
10. Hessels J, Voortman G, Holtus F, Poll-The BT, Duran M. Ernstige hypoglycemische crisis met fatale afloop bij een twee jarig kind. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 328-332.
11. Vries JE de, Meurs AMB, Rubio-Gozalbo ME, Spaapen LJM, van Gennip AH. Een patiënt met ornithine transcarbamoylasedeficiëntie: het fysiologisch belang van de ureumcyclus. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 313-317.
12. Berg GB van den, Bruinenberg JFM, Draaisma JMT, Jakobs BS, van Landeghem AAJ. Een pasgeborene met sepsis? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 318-320.
13. Morava E, Kleuver M, Boelen CCA, Sengers RCA, Janssen A, Smeitink JAM. Neonatale convulsies in een patiënt met een mitochondrieel defect. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 367-369.
14. Wamelink MMC, Starreveld JS, van der Knaap MS, Verhoeven NM, Jakobs C. Een zuigeling met 'failure to thrive' en ontwikkelingsachterstand. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 363-367.
15. Koning TJ de, Klomp LWJ, van den Berg IET, Dorland L, Berger R. Serine deficiëntie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 325-328.
16. Abeling NGGM. Aromatisch aminozuur decarboxylase deficiëntie. Een geval apart? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 375-378.
17. Groener JEM, Hollak CEM, Bakker HD, Boot RG, Aerts JMFG. Behandeling van patiënten met de ziekte van Gaucher aan de hand van chemische ziektemarkers. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 352-355.
18. Spronsen FJ van. Tyrosinemie type I: een snuffje landbouwgif doet wonderen. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 309-312.
19. Janssens PMW, Boers GHJ. Een patiënt met onvervulde kindervens en hart- en vaatziekten in de familie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 320-324.
20. Bosch AM, Waterham HR, Duran M, Bakker HD. Een premature tweeling met icterus, stollingsstoornissen en een E. coli sepsis. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 341-343.