



Onderwerpen:

- Analysepakket
- Apparatuur
- Casuïstiek
- Proefschrift

Dit is de 22ste nieuwsbrief van de klinische afdeling Metabole Ziekten en het Laboratorium Metabole Diagnostiek van het UMC Utrecht. De nieuwsbrief ontvangt u 2x per jaar.

**Analysepakket**

Recent zijn de normaalwaarden voor de cholesterol intermediären aangepast. De normaalwaarden worden altijd in de uitslagbrief vermeld.

**Apparatuur**

Er is een nieuw systeem (Exploris) in gebruik genomen binnen de diagnostiek. Het belangrijkste voordeel van deze technologie is de hoge massa resolutie waarmee een component kan worden gedetecteerd en een zeer hoge accuraatheid wordt bereikt. Deze techniek wordt binnen ons diagnostisch pakket toegepast voor het meten van (oxy)sterolen en een uitbreiding van nieuwe analyses m.b.v. deze techniek is in ontwikkeling.

**Casuïstiek**

Er wordt een patiënt naar onze klinische afdeling metabole ziekte door verwezen i.v.m. een positieve screening voor succinylaceton (1.07; N<0.6). Succinylaceton is sinds 2008 in de Nederlandse hielprik screening opgenomen t.b.v. tyrosinemie type 1. De klinische verschijnselen bij tyrosinemie type I zijn o.a. groeiachterstand, diarree, overgeven, en verhoogde kans op bloedingen. Tyrosinemie type I kan leiden tot lever- en nierfalen, aandoeningen van het zenuwstelsel en een verhoogde kans op leverkanker.

Na verwijzing bevestigden wij de verhoogde concentratie succinylaceton zowel in plasma (2.23 ; N<0.16  $\mu\text{mol/L}$ ) als in urine (2.4; N<0.14 mmol/mol kreatinine) van de patiënt. Kinderen die worden opgespoord met de hielprik screening worden direct na diagnose behandeld. Dit gebeurt met een medicijn (NTBC: (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione:) en een eiwitbeperkt dieet. Zo ook bij deze patiënt. De analyse van de organische zuren in de urine liet een verhoogde excretie van maleinezuur (maleic acid) zien. Dit werd bevestigd door andere metabool centrum middels een specifieke methode voor deze metaboliet. Hiermee werd de diagnose Maleylacetoacetate isomerase (MAAI) deficiëntie zeer waarschijnlijk en dit werd later genetisch bevestigd (mutaties in GSTZ1). MAAI is een ander enzym in het katabolisme van tyrosine (zorgt voor de omzetting van maleylacetoacetaat naar fumarylacetoacetaat) De klinische relevantie van een MAAI-deficiëntie is niet duidelijk. Bij deze patiënt werd het gebruik van NTBC na bevestiging direct gestopt. Zie ook van Vliet *et al* J Inherit Metab Dis. 2023;1–10. In conclusie, aan een positieve hielprik verwijzing voor tyrosinemie type 1 kan een MAAI deficiëntie ten grondslag liggen.

**Proefschrift**

Op 12 oktober heeft Melissa Broeks haar proefschrift 'Tracing metabolic pathways in a spectrum of inherited diseases: disorders of the malate-aspartate shuttle and rare hereditary anemias' verdedigd. In het proefschrift hebben Melissa en haar collega's met behulp van untargeted metabolomics en het traceren van stabiele isotopen in cel modellen geprobeerd de pathofysiologie van verschillende zeldzame erfelijke ziekten op te helderen. In aandoeningen van de malaat-aspartaat shuttle (MAS), een stofwisselingsproces dat belangrijk is voor energie-verbruikende cellen zoals het zenuwstelsel, vonden zij een verstoring van de serine synthese, wat weer een belangrijk aminozuur voor de hersenen is. Deze bevinding, in combinatie met klinisch bewijs, impliceert dat patiënten met een MAS-aandoening baat kunnen hebben bij serine suppletie. Daarnaast hebben zij gekeken naar zeldzame erfelijke bloedarmoedes, aandoeningen waarbij er te weinig rode bloedcellen of hemoglobine in het bloed aanwezig zijn door een genetische oorzaak. Met behulp van metabole vingerafdrukken en machine-learning konden Melissa en collega's voorspellingen doen over het uitsluiten of identificeren van diagnoses van enkele typen bloedarmoede. Daarnaast vonden zij enkele pathofysiologische aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek. De veelzijdige aspecten van de klinische toepassing van untargeted metabolomics zijn veelbelovend voor het veld van de zeldzame erfelijke ziekten.



Dienst:  
088-7575734

Lab:  
088-7555318

Kliniek:  
088-7554070