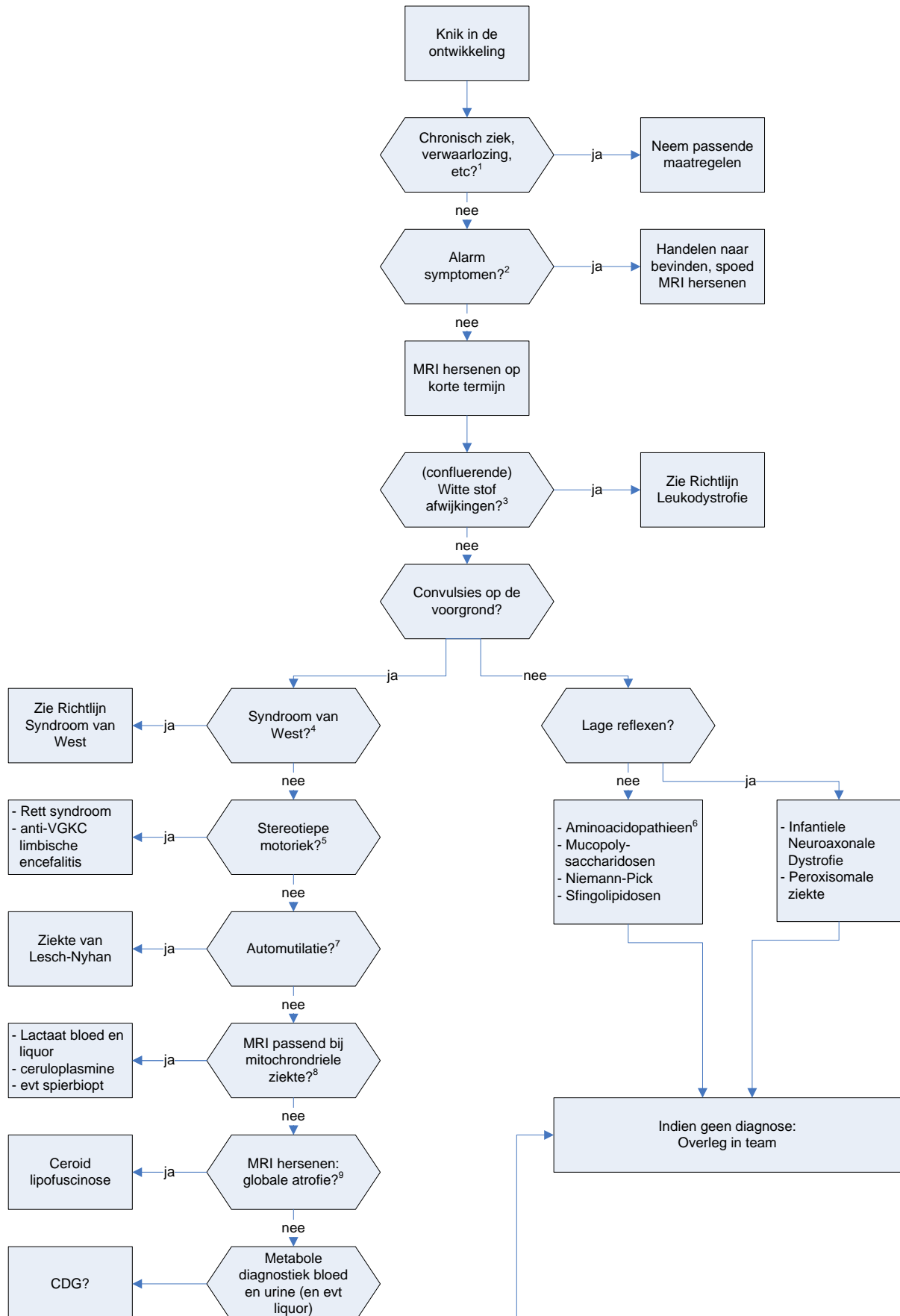


# Richtlijn Analyse Knik in de ontwikkeling <2 jaar – Flowchart

Mei 2013, E.G. van den Herik en C. Catsman-Berrevoets

Ongewijzigd verlengd in 2015. Revisie: mei 2017 en 2020. Geldig tot december 2022



Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Mei 2013, E.G. van den Herik en C. Catsman-Berrevoets  
Ongewijzigd verlengd in 2015. Gewijzigde verwijzing naar aanvraagformulieren, zonder verdere wijzigingen, in 2020. Geldig tot december 2022

## Richtlijn Analyse Knik in de ontwikkeling <2 jaar

Deze richtlijn is bedoeld voor kinderen waarbij een knik in de ontwikkeling is opgetreden op enig moment. Met een knik wordt bedoeld: na een min of meer normale psychomotorische ontwikkeling is er, zonder acute neurologische ziekte, een achteruitgang van geleerde vaardigheden. Als er sprake is van het bereiken van een plafond bij geretardeerde of autistische kinderen, is er geen knik in de ontwikkeling want er is geen verlies van vaardigheden.

In deze richtlijn hebben we ons gericht op kinderen jonger dan 2 jaar, waarbij met name convulsies en/of dementie op de voorgrond staan. Deze richtlijn is bedoeld om handvaten te geven om binnen de lange differentiaal diagnose een juiste richting te kiezen richting diagnose.

Algemene oorzaken van een knik in de ontwikkeling zoals affectieve verwaarlozing, chronisch ziek-zijn, hypothyreoïdie, maar ook een ruimte-innemend proces in cerebro en hydrocefalus dienen eerst uitgesloten te zijn.

### Toelichting stroomschema

1. Chronische ziekte, affectieve verwaarlozing, hypothyreoïdie zijn voorbeelden van situaties die ook een knik in de ontwikkeling kunnen geven en dienen derhalve uitgesloten te worden.
2. Alarmsymptomen zijn tekenen van verhoogde intracraniale druk, zoals snel groeiende schedelomtrek als de schedelnaden nog niet gesloten zijn, sunset fenomeen, braken, stuwingspapillen. Ook (snel) progressieve neurologische uitvalsverschijnselen zijn een alarmsymptoom.
3. (Confluerende) Witte stof afwijkingen: zie de richtlijn leukodystrofie voor toelichting.
4. In geval van salaamkrampen bij zuigelingen, zie de richtlijn "Syndroom van West".
5. Stereotiepe motoriek: handenwasbewegingen en selectief verlies van doelgerichte handbewegingen zijn typisch voor het Rett syndroom (cave: bij ziekte van Santavuori-Hagberg komen ook stereotiepe handbewegingen voor). Faciobranchiale dyskinesieën met kwijlen, onvermogen tot slikken en kinesioogene dyskinesieën komen voor bij een anti-VKGC gemedieerde auto-immun encefalitis.
6. Veel aminoacidopathieën worden tegenwoordig gescreend bij de hielprik en zijn dus in principe zeer vroegtijdig bekend. Cave: kinderen die niet in Nederland zijn geboren. Op [www.rivm.nl/hielprik](http://www.rivm.nl/hielprik) staat een overzicht van aandoeningen die gescreend worden met de hielprik. Let op: niet alle aminoacidopathieën worden met de hielprik gescreend!
7. Compulsieve orale automutilatie waaronder bijten op lippen, tong en wangen, is kenmerkend voor het syndroom van Lesch Nyhan.
8. MRI afwijkingen die passen bij mitochondriële aandoening:  
globaal gezien en specifiek: vertraagde myelinisatie, symmetrische afwijkende intensiteit diepe grijze stof (bv basale kernen, hersenstamkernen)(hyperintens T2 en FLAIR, hypointens T1), cerebrale en cerebellaire atrofie. Tevens op MR-spectroscopie lactaatpiek en verlaagd N-acetyl-L-aspartaat (NAA) (vaak in aangedane gebieden, liquor, maar ook niet-aangedane gebieden, kan ook aanwezig zijn zonder lactaatacidose).  
Leigh syndroom: symmetrische necrotiserende laesies met name in basale ganglia, met demyelinisatie en gliose (geeft vacuolisatie ter plekke). MELAS: passagere stroke-like lesions, met name in grijze stof, niet volgens een bepaald stroomgebied, zonder DWI afwijkingen ter plekke. Alpers syndroom: T2/FLAIR hyperintensiteiten occipitaal, diepe cerebellaire kernen, thalamus en basale kernen.
9. MRI atrofie: gegeneraliseerde cerebrale en cerebellaire atrofie.

## Achtergrondinformatie

De normale ontwikkeling van zuigelingen is samengevat in het van Wiechen schema voor wat betreft de motore ontwikkeling. (zie bijlage 1)

Als een kind eenmaal een vaardigheid heeft ontwikkeld, zoals het gericht grijpen van voorwerpen, overpakken, fixeren, lachen, zitten, staan, eerste woordjes zeggen, dan behoort dit niet meer verloren te gaan. Mocht dit toch het geval zijn, is er sprake van een knik in de ontwikkeling. Dit staat in contrast met het langzaam of niet verwerven van ontwikkelings mijlpalen zoals gezien wordt bij een psychomotore retardatie.

De mogelijke oorzaken van een knik in de ontwikkeling zijn zeer divers. Een grote groep oorzaken zijn de (erfelijke) neurometabole aandoeningen, die verderop worden besproken in tabel 1. Elk voor zich komen deze aandoeningen weinig voor, samen komen ze echter relatief frequent voor in de kinderneurologische praktijk. Veel aandoeningen zijn multisysteem ziekten, hier moet in de anamnese en lichamelijk onderzoek gericht aandacht aan worden besteed.

Tevens zijn veel aandoeningen erfelijk, meestal autosomaal recessief overervend, soms autosomaal dominant of X-gebonden. Hierom moet in de familie-anamnese aandacht worden besteed aan familieliden met ontwikkelingsproblemen, neurologische klachten, leerproblemen etc. Soms is een familielid aangedaan en is de aandoening bekend (bv broertje of zusje) en kan hier gericht naar worden gezocht.

In de anamnese zijn bepaalde aandachtspunten welke aan de orde moeten komen:

- Algeheel (chronisch) ziek-zijn, tekenen van verhoogde intracranieële druk, focale uitvalsverschijnselen, insulten
- Ontwikkelingsanamnese: welke mijlpalen zijn behaald en op welke leeftijd?
- Voorgeschiedenis, met name problemen rondom de partus en in de neonatale periode
- Sociale anamnese, waaronder de thuissituatie
- Familie anamnese

Aandachtspunten voor het lichamelijk onderzoek:

- huidafwijkingen: gepigmenteerde vlekken, hypomelanotische vlekken, droge huid, haarkleur
- aanwijzingen voor hepatosplenomegalie
- dysmorphe kenmerken (bv oogstand, neusrug, philtrum, oren, vingers/tenen)
- lengte, gewicht en schedelomtrek meten
- aanwijzingen voor contracturen
- visus en gehoor
- contactname
- gedrag

## Groepen aandoeningen

### Aminoacidopathieën

Hierbij ontbreekt een enzym voor de afbraak van aminozuren of er is gebrek aan een cofactor.

Hierdoor treedt stapeling op, dat geluxeerd kan worden door bijvoorbeeld het starten van eiwitrijke voeding (moedermelk!). Dit kan bij bepaalde aandoeningen in de eerste levensdagen tot uiting komen met een acuut beeld van braken, verlaagd bewustzijn en convulsies, door stapeling van ammoniak.

Veel aminoacidopathieën worden tegenwoordig gescreend met de hieprik, onder andere fenylketonurie, maple syrup urine disease, en homocysteinurie.

### Lysosomale enzymopathieën

Lysosomen zijn intracellulaire structuren en bevatten ruim 30 enzymen voor de afbraak (door hydrolyse) van koolhydraten, vetten en eiwitten (hydrolases). Door defecten in deze enzymen zijn er problemen met de afbraak van metaboliëten waardoor stapeling optreedt van complexe lipiden, eiwitten, glycogeen etc. Dit leidt tot celverstoring en uiteindelijk celdood.

De defecten kunnen worden onderzocht in leukocyten, en meer uitgebreid in gekweekte fibroblasten (uit een huidbiopt). Hierbij wordt gezocht naar een enzymdeficiëntie. Door alleen onderzoek te doen in urine kan een stoornis worden gemist omdat het gestapelde product niet altijd wordt uitgescheiden in de urine.

Alleen de ziekte van Krabbe en Tay Sachs hebben een puur neurologisch ziektebeeld. De overige lysosomale stapelingsziekten hebben meer of minder neuroviscerale stapeling. De viscerale component is vaak de oorzaak van de meeste klachten.

Ceroid lipofuscinosen zijn aandoeningen veroorzaakt door ophoping van ceroid lipofuscine in weefsels, een structuur bestaande uit vetten en eiwitten. Ze stapelen met name in neuronen en organen door gebrek aan een enzym voor de afbraak ervan. Gevolg is apoptose van de neuronen waardoor op den duur atrofie optreedt.

### Mitochondriële aandoeningen

Mitochondriën zijn intracellulaire organellen betrokken bij de productie van ATP voor cellulaire processen. Pyruvaat (afkomstig van glucose) wordt normaal in mitochondriën verwerkt maar accumuleert als deze niet goed werken. Het overschot aan pyruvaat wordt omgezet in lactaat (hierbij kan een verhoogde lactaat/pyruvaat ratio worden gevonden in bloed of liquor). Verschillende mitochondriële ziekten komen in verschillende organen tot uiting, afhankelijk van de precieze plek van het probleem in de ademhalingsketen. De hersenen hebben relatief veel energie nodig, en zijn dus snel aangedaan. Klachten en symptomen kunnen met name verergeren in tijden van ontoereikend energie aanbod door bv ziekte of ondervoeding.

Genetische oorzaken van mitochondriële aandoeningen kunnen liggen in het mitochondriële DNA (mtDNA) of het nucleaire DNA, wat dan codeert voor mitochondriële eiwitten. Een voorbeeld van dit laatste zijn mutaties in POLG, wat codeert voor het polymerase gamma eiwit. Dit is betrokken bij mtDNA replicatie en –herstel; bij een POLG mutatie is er daardoor vaak depletie van het gehele mtDNA. De fenotypes hierbij kunnen erg wisselen, op de jonge kinderleeftijd geeft het meestal een Alpers syndroom of Alpers-like encefalopathie.

### Peroxisomale stoornissen

Peroxisomen zijn ronde cytoplasmatische organellen welke vele enzymen bevatten, die een belangrijke rol hebben in vetzuur oxidatie, galzuur synthese, metabolisme van pipercolinezuur en fytaanzuur.

Bij afwezigheid van peroxisomen is er geen enkele functie van over, dit leidt tot Zellweger syndroom, neonatale adrenoleukodystrofie of de ziekte van Refsum. Er kan ook één enzym afwezig zijn met wel aanwezige peroxisomen, o.a. leidend tot een Zellweger-like syndroom, of X-adrenoleukodystrofie (X-ALD). Vaak hebben kinderen sensorineuraal gehoorsverlies en retinitis pigmentosa.

Er is een stapeling van zeer lange keten vetzuren (VLCFA, very long chain fatty acids) in weefsels en plasma. Tevens kan er in plasma een verhoogd pipercolinezuur of fytaanzuur zijn.

### Congenital defects of glycosylation (CDG)

Er is een gestoorde glycosylering (binding van een suikerketen aan een andere structuur) van verschillende eiwitten en lipiden. Hierdoor worden bijvoorbeeld receptoren of liganden verkeerd of niet geproduceerd, waardoor bepaalde signaal-pathways niet meer werken. Dit leidt met name in het zenuwstelsel, spieren en darmen tot dysfunctioneren.

### Mogelijke onderzoeken

Metabole diagnostiek:

- Urine:
  - Intermediaire metabolisme: aminozuren, organische zuren, purines, pyrimidines.
  - Lysosomaal: mucopolysacchariden, oligosacchariden, B-mannose, siaalzuren.
  - Kreatine metabolisme: kreatine, guanidinoacetaat.
- Bloed:
  - Intermediair metabolisme: aminozuren.
  - Peroxisomaal: pristaanzuur, fytaanzuur, pipercolinezuur, VLCFA.
  - Cholesterolbiosynthese: cholesterol, 7-dehydrocholesterol.
  - Kreatine metabolisme: kreatine, guanidinoacetaat.
  - Sialotransferine elektroforese.
- Liquor:
  - Aminozuren, lactaat, pyruvaat, kreatine, glucose.

Via formulier: "Metabool / Basisdiagnostiek" (lab klinische genetica).

Lactaat: gepaard nuchter (4 uur na laatste voeding) serum en liquor lactaat afnemen, op ijs opvangen en door het lab direct laten verwerken. Verhoogd lactaat in liquor komt vaak voor bij mitochondriële ziekten, evenals een verhoogde lactaat/pyruvaat ratio in de liquor.

Via Hix – labaanvraag.

Enzym-eiwit diagnostiek: in leukocyten of gekweekte fibroblasten (verkregen via huidbiopt).

Via Hix – labaanvraag urine + overige materialen, kiezen voor “Fibroblasten”, tabblad “Genetica”.

Biochemische analyse spierbiopt: hierbij kunnen metingen van enzymactiviteit worden gedaan van onder andere enzymcomplexen van de ademhalingsketen, waaronder complex I t/m V. Daarnaast kan ook de hoeveelheid van de gevormde complexen worden gemeten. Hierbij kunnen dus deficiënties in dit deel van de ademhalingsketen worden gevonden. Soms wordt gelijktijdig een huidbiopt ingestuurd, zodat verschillen tussen analyse in spiercellen en fibroblasten differentiatie kunnen geven in de oorzaak van een deficiëntie.

Via laboratorium voor diagnostiek Radboudumc, [www.radboudumc.nl/laboratoriumvoordiagnostiek](http://www.radboudumc.nl/laboratoriumvoordiagnostiek)

Vacuolen in lymfocyten (bloeduitstrijkje): treedt onder andere op bij mucopolysaccharidosen (maar niet bij mucopolysaccharidosen), juveniele neuronale ceroid lipofuscinose, en andere lysosomale ziekten (ziekte van Pompe, GM1 gangliosidose, ziekte van Niemann-Pick type A, ziekte van Gaucher). De vacuolen bevatten gestapeld materiaal.

Via Hix – labaanvraag, tabblad “integrale diagnostiek hematologie”, “cytologie (handdif)” plus bij vraagstelling vragen naar “vacuolisatie van lymfocyten?”

Consult oogarts: vragen naar retinale degeneratie, cherry red spot, opticus atrofie, cataract, lensluxatie, retinitis pigmentosa. Een cherry red spot komt door stapeling in retinale cellen waardoor deze grijsig wordt, waarbij in vergelijking de fovea kersenrood afsteekt. Opticus atrofie komt voor bij leukodystrofieën, cataract wordt vaak gezien bij stapelingsziekten. Retinitis pigmentosa kan voorkomen bij peroxisomale aandoeningen en mitochondriële ziekten.

DNA onderzoek: bekende mutaties (aanvraagformulieren te downloaden via [www.dnadiagnostiek.nl](http://www.dnadiagnostiek.nl)).

- Maple syrup urine disease: BCKDHA (chr 19q13), BCKDHB (chr 6q14), DBT (chr 1p31) en DLD (chr 7q31) genen
- Fenyketonurie: PAH gen, chromosoom 12q22
- Niet-ketotische hyperglycinemie: AMT (10-15%, chr 3p21) en GLDC (80%, chr 9p22) genen
- Homocysteinurie: CBS gen (chromosoom 21q22). Zeldzaam: MTHFR, MTR, MTRR, MMADHC genen.
- Ziekte van Canavan: ASPA gen, chromosoom 17p13
- Ziekte van Hurler: IDUA gen, chromosoom 4p16
- Ziekte van Hunter: IDS gen, X chromosoom
- Ziekte van Sanfilippo: GNS (chr 12q14), HGSNAT (chr 8p11), NAGLU (chr 17q21) en SGSH (chr 17q25) genen
- Ziekte van Tay Sachs: HEXA gen, chromosoom 15q24
- Ziekte van Sandhoff: HEXB gen, chromosoom 5q13
- AB variant GM2 gangliosidose: GM2A gen, chromosoom 5q33
- GM1 gangliosidose: GLB1, chromosoom 3p21
- Ziekte van Niemann-Pick type A: SMPD1 gen, chromosoom 11p15
- Ziekte van Gaucher type 2: GBA gen, chromosoom 1q21
- Ziekte van Farber: ASA1 gen, chromosoom 8p22
- Ziekte van Krabbe: GALC gen, chromosoom 14q31
- Metachromatische leukodystrofie: ARSA gen, chromosoom 22q13. Zeldzaam: PSAP gen.
- I cell disease: GNPTAB gen, chromosoom 12q23
- Ziekte van Santavuori-Hagberg (infantiele neuronale ceroid lipofuscinose): CLN1 gen, chromosoom 1p32
- Syndroom van Leigh: >30 genen, 75% nucleair DNA en 25% mitochondrieel DNA. Meesst frequent: SURF1 gen, chromosoom 9q34.
- Syndroom van Alpers: POLG gen, chromosoom 15q25
- MELAS: mtDNA mutatie A3243G
- Ziekte van Alexander: missense mutatie GFAP gen
- Ziekte van Menkes: ATP7A gen, X chromosoom
- Peroxisomale stoornissen: mutatie PEX gen

- Syndroom van Rett: MECP2 gen
- Syndroom van Lesch-Nyhan: HPRT1 gen, X chromosoom
- Infantiele neuroaxonale dystrofie: PLA2G6 gen, chromosoom 22q13

## Literatuur

Psychomotor retardation and regression. In G. Fenichel, *Clinical Pediatric Neurology, 6th edition* (pp. 119-152). 2009 Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

*Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children, 3rd edition.* G. Lyon, E.G. Kolodny, G.M. Pastores. 2006 McGraw-Hill.

H.M. Barragan-Campos, J.-N. Vallee, D. Lo, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch Neurol* 2005 (62), 737-42.

M.C. Bianchi, G. Sgandurra, M. Tosetti, et al. Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci Rep* 2007 (27), 69-85.

M. Milone, R. Massie. Polymerase Gamma 1 Mutations. *The Neurologist* 2010 (16), 84-91.

R.J.T. Rodenburg. Biochemical diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 2011 (34), 283-292.

*A Handbook of Neurological Investigations in Children.* M.D. King, J.B.P. Stephenson. 2009 Mac Keith Press.

*Kinderneurologie.* R. Le Coultre, O.F. Brouwer. 2006 Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

P. Santavuori. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. *Neurol Sci* 2000, S35-S41.

A. Vincent. Developments in autoimmune channelopathies. *Autoimmunity Reviews* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.10.016>.

R.P. Saneto, S.D. Friedman, D.W.W. Shaw. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion* 2008 (5-6), 396-413.

Genetics Home Reference (U.S. National Library of Medicine): <http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.uptodate.com>

**Tabel 1. (Erfelijke) Neurometabole aandoeningen per groep en mogelijkheden voor aanvullend onderzoek**

| Groep                            | Aandoeningen   | Onderzoek   |  |
|----------------------------------|--|---|--|
| <b>Aminoacidopathieën</b>        | <p>Meest voorkomend:<br/>                     Maple syrup urine disease: geur van ahoornsiroop urine, eerste levensweek door eiwitrijke voeding sufheid, hypotonie, convulsies.<br/>                     Fenyketonurie (PKU): hyperactiviteit, insulten, microcefalie, CAVE PKU bij moeder van meerdere geretardeerde en microcephale kinderen.<br/>                     Niet-ketotische hyperglycinemie: neonatale myoclonieën en de hik<br/>                     Homocysteïnurie: trage psychomote ontwikkeling met retardatie, insulten, lensluxaties. Vaak pas later symptomen, trombo-embolische complicaties.<br/>                     Ziekte van Canavan: verlies van contact, hypotonie, aanvallen van opisthotonus, megalencefalie.</p> | <p>BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD gen mutaties</p> <p>Mutatie in PAH gen</p> <p>AMT, GLDC gen mutaties</p> <p>Mutatie in CBS gen</p> <p>Mutatie in ASPA gen</p>   |  |
| <b>Lysosomale enzymopathieën</b> |  |   |  |
|                                  | <i>Mucopolysaccharidosen</i>   | <p>Z v Hurler: na eerste jaar typische dysmorfieën, dwerggroei, botafwijkingen, hepatosplenomegalie</p> <p>Z v Hunter: kliniek als Hurler, maar zonder cornea troebelingen.</p> <p>Z v Sanfilippo: met name neurologische symptomen, dementie, milde dysmorfieën.</p> | <p>Vacuolen lymfocyten, cornea troebelingen. Urine: verhoogde heparaansulfaat en dermataansulfaat. In leukocyten en fibroblasten verlaagde activiteit <math>\alpha</math>-l-iduronidase.<br/>Mutatie IDUA gen.</p> <p>Urine: verhoogde heparaansulfaat en dermataansulfaat. In leukocyten en fibroblasten iduronaat-2-sulfatase deficiëntie.<br/>Mutatie IDS gen.</p> <p>Urine: verhoogde heparaansulfaat en N-acetylglucosamine-6-sulfaat. In leukocyten of fibroblasten deficiëntie van betrokken enzym (vier subtypen).<br/>Mutaties in GNS, HGSNAT, NAGLU en SGSH genen.</p> |
|                                  | <i>Sfingolipidosen</i>   | <p>Ziekte van Tay Sachs: sterke startle respons, axiale hypotonie, bipiramideaal syndroom, slechtziend, cherry red spot macula, megalencefalie.</p>   | <p>In leukocyten deficiëntie hexosaminidase A (HexA), normale activiteit hexosaminidase B (HexB).<br/>Oogarts: cherry red spot macula.<br/>Mutatie HEXA gen.</p>   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | Ziekte van Sandhoff: identiek beeld als Tay Sachs. Soms ook hepatosplenomegalie.   | In leukocyten, serum en fibroblasten geen activiteit van HexA en HexB.<br>Mutatie HEXB gen.  |
|  | AB variant GM2 gangliosidose: fenotype als in Tay Sachs.   | Normale hoeveelheden HexA en HexB, in fibroblasten GM2 activator deficiëntie.<br>Mutatie GM2A gen.   |
|  | GM1 gangliosidose: cherry red spot, dysmorphieën, botafwijkingen, hepatomegalie.   | Bloed: vacuolen in lymfocyten. Urine: excretie van galactose-bevattende oligosacchariden en kerataansulfaat.<br>In leukocyten of fibroblasten geen $\beta$ -galactosidase activiteit.<br>Mutatie GLB1 gen.                             |
|  | Ziekte van Niemann Pick type A: failure to thrive, hepatomegalie, cherry red spot. Axiale hypotonie, bipiramideaal syndroom.               | Bloed: vacuolen in lymfocyten.<br>In leukocyten en fibroblasten sterk verlaagde activiteit sfinngomyelinase.<br>Mutatie SMPD1 gen.   |
|  | Ziekte van Gaucher type 2: snelle regressie, spasticiteit, retroflexie nek, dysfagie, oculomotor paresen.                                  | Deficiëntie van glucocerebrosidase in leukocyten en fibroblasten.<br>In beenmerg Gaucher histiocyten en verhoogde zure fosfatase in bloed.<br>Mutatie GBA gen.   |
|  | Ziekte van Farber: zwelling en deformatie gewrichten, subcutane noduli, dysfonie, dyspnoe, malnutritie.                                    | In leukocyten en fibroblasten verlaagde activiteit van zure ceramidase. Subcutane noduli bevatten schuim-macrofagen met ceramide accumulatie.<br>Mutatie in ASAH1 gen.   |
|  | Ziekte van Krabbe: gegeneraliseerde rigiditeit met tonische aanvallen, ernstige groeivertraging, braken. Zie ook Richtlijn Leukodystrofie. | In leukocyten en fibroblasten deficiëntie van galactosylceramidase.<br>Mutatie in GALC gen.  |
|  | Metachromatische leukodystrofie: slappe paraparese, bipiramideaal syndroom. Zie ook Richtlijn Leukodystrofie.                              | In leukocyten en fibroblasten geen activiteit van arylsulfatase A.<br>Mutatie in ARSA gen.   |
|  | I cell disease: hyperplasie gingiva, dysmorphieën, osteomalacie, cornea troebelingen.  | Alle lysosomale enzymen zijn goed maar ze worden niet opgenomen in het lysosoom. In serum verhoogde waarden van de enzymen, in fibroblasten/leukocyten deficiëntie van GlcNAc-1-fosfotransferase activiteit.<br>Mutatie in GNPTAB gen. |



|   |                              |  |   |
|---|------------------------------|--|---|
|   | <i>Ceroid lipofuscinosen</i> | Ziekte van Santavuori-Hagberg: knik bij 8-12 maanden, apathie, verlies van contact met omgeving, ataxie, hypotonie met normale tot hoge reflexen, myoclonieën, visusstoornissen, microcefalie  | MRI: snel progressieve atrofie cerebrum en cerebellum.<br>EEG: snel progressief amplitudeverlies leidend tot iso-elektrisch EEG.<br>Huidbiops: granulaire osmiofile lysosomen. In leukocyten en fibroblasten PTT1 deficiëntie. Mutatie CLN1 gen 1p32. |
| <b>Mitochondrieel</b>   |                              | Syndroom van Leigh (subacute necrotiserende encefalomyelopathie): intermitterend ander ademhalingsritme, OBM stoornis, ataxie, hypotonie, perifere neuropathie   | MRI: necrosehaarden in dieper gelegen grijze stof, hersenstam, cerebellum en myelum.<br>Liquor: verhoogd lactaat en pyruvaat.<br>Spierbiops: vaak deficiëntie in activiteit ademhalingsketen enzymcomplexen.<br>Vele verschillende gen mutaties.      |
|   |                              | Syndroom van Alpers: ernstige refractaire epilepsie vaak ook met myoclonieën, visusstoornissen, soms leverfalen  | MRI: progressieve selectieve degeneratie cerebrale grijze stof met ernstige hersenatrofie.<br>Spierbiops: depletie van mtDNA.<br>Mutaties POLG gen.   |
|   |                              | MELAS: stroke-like episodes soms uitgelokt door koorts, progressieve doofheid, insulsten   | Hoog lactaat in bloed en liquor.<br>mtDNA mutatie A3243G.<br>MRI: focale parenchymische schade, mn parieto-occipitaal en basale kernen.   |
|   |                              | Ziekte van Alexander: macrocefalie door megalencefalie, insulsten, spasticiteit. Zie ook Richtlijn Leukodystrofie.   | Rosenthal vezels verspreid cerebraal.<br>MRI: mn frontale hypodensiteit witte stof met regio's van hyperintensiteit (aggregatie Rosenthal vezels).<br>Missense mutatie GFAP gen.  |
|   |                              | Ziekte van Menkes: vroeg failure to thrive en knik (binnen enkele maanden), weinig bewegen, insulsten, spasticiteit, myoclonieën. Typisch haar: weinig, nauwelijks gepigmenteerd pluizig haar. Multipele botafwijkingen  | Microscopie haren: typische gedraaide vorm (pili torti).<br>Serum: zeer laag koper en ceruloplasmine. Hoog koper in fibroblasten.<br>Mutatie ATP7A gen op X- chromosoom (kopertransporterend ATPase).   |
| <b>Glycogenosen</b><br><i>Congenital Defects of Glycosylation (CDG)</i> |                              | Groep van stoornissen in intracellulaire synthese van het suikerdeel van glycoproteïnen, waardoor afwijkende binding aan receptoren is. Minstens 15 typen.<br>Meest voorkomend: CDG1a: multi-orgaan betrokkenheid, fat pads, voedingsproblemen, milde dysmorfieën, ataxie. | Serum sialotransferrine elektroforese toont abnormale banden van transferrine isovormen.<br><br>MRI: cerebellaire atrofie.<br>Leukocyten: deficiëntie fosfomannomutase-2.   |

|                                 |  |   |
|---------------------------------|--|---|
| <b>Peroxisomale stoornissen</b> | Zellweger syndroom: ernstige hypotonie, geen psychomotore ontwikkeling, insulten, dysmorfieën, niercysten, patella calcificaties, sensorineuraal gehoorsverlies, visusstoornissen.         | Bloed: verhoogd VLCFA's, verhoogd pipecolinezuur en fytaanzuur (beide ook in urine verhoogd). Deficiëntie van DHAP-AT in leukocyten en fibroblasten.<br>MRI: abnormale gyratie en leukodystrofie.<br>Mutatie PEX gen. |
|                                 | Neonatale adrenoleukodystrofie: lijkt op Zellweger syndroom, maar minder ernstig. Wel ernstige PMR met na enkele jaren regressie, doofheid.  | MRI: polymicrogyrie, demyelinisatie.<br>Bloed: verhoogd VLCFA's.<br>Mutatie PEX gen.  |
|                                 | Ziekte van Refsum: mentale retardatie, hepatomegalie, sensorineurale doofheid, anosmie, dysmorfieën.   | Bloed: verhoogd VLCFA's en fytaanzuur.<br>Mutatie PEX gen.  |
| <b>Overig</b>                   | Syndroom van Rett: mn bij meisjes, microcefalie, autistiforme kenmerken, verlies doelgerichte handmotoriek, stereotype handbewegingen, insulten, later ataxie, dystonie, spasticiteit.     | Mutatie MECP2 gen.  |
|                                 | Anti-VGKC limbische encefalitis: verwardheid, insulten: "faciobrachial dystonic seizures". (Vincent, 2012)   | Liquor: anti-VGKC antistoffen.<br>MRI: hyperintensiteit mesiotemporaal.<br>Cave: thymoom.   |
|                                 | Syndroom van Lesch-Nyhan: choreatiforme bewegingen, grimassen, compulsieve orale automutilatie, nefrolithiasis, jicht (allopurinol werkt alleen hiervoor, niet op neurologisch beeld).     | Bloed en urine: verhoogd urinezuur.<br>Deficiëntie van HGPRT in fibroblasten.<br>Mutatie HPRT1 gen.   |
|                                 | Infantiele neuroaxonale dystrofie (ziekte van Seitelberger): progressief moeite met lopen (als eerder: hypotonie), bipiramidaal syndroom, blindheid door opticusatrofie, gaan niet praten. | EMG: denervatie verschijnselen, normale geleidingssnelheden.<br>Liquor, metabole diagnostiek: normaal.<br>Huidbiopsie: axonzwellingen van perifere zenuwen (sferoïden).<br>Mutatie PLA2G6 gen.                        |

## Bijlage 1: Van Wiechen Ontwikkelingsonderzoek 0-15 maanden

| Algemeen  | 4 wkn | 8 wkn | 13 wkn | 26 wkn | 39 wkn | 52 wkn | 65 wkn |
|---|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Fijne motoriek, adaptatie, persoonlijkheid en sociaal gedrag</b> |       |       |        |        |        |        |        |
| Ogen fixeren  |       |       |        |        |        |        |        |
| Volgt met ogen en hoofd   |       |       |        |        |        |        |        |
| Handen af en toe open   |       |       |        |        |        |        |        |
| Kijkt naar eigen handen   |       |       |        |        |        |        |        |
| Speelt met handen<br>middenvoor                                     |       |       |        |        |        |        |        |
| Pakt in rugligging voorwerp<br>binnen handbereik                    |       |       |        |        |        |        |        |
| Pakt blokje over  |       |       |        |        |        |        |        |
| Houdt blokje vat, pakt er nog<br>een in andere hand                 |       |       |        |        |        |        |        |
| Speelt met beide voeten   |       |       |        |        |        |        |        |
| Pakt propje met duim en<br>wijsvinger                               |       |       |        |        |        |        |        |
| Doet blokje in/uit doos   |       |       |        |        |        |        |        |
| Speelt "geven en nemen"   |       |       |        |        |        |        |        |
| <b>Communicatie</b>   |       |       |        |        |        |        |        |
| Reageert op toespreken  |       |       |        |        |        |        |        |
| Lacht terug   |       |       |        |        |        |        |        |
| Maakt geluiden terug  |       |       |        |        |        |        |        |
| Maakt gevarieerde geluiden  |       |       |        |        |        |        |        |
| Reageert op roepnaam  |       |       |        |        |        |        |        |
| Zegt "dada-baba" of "gaga"  |       |       |        |        |        |        |        |
| Brabbelt bij zijn spel  |       |       |        |        |        |        |        |
| Reageert op mondeling<br>verzoek                                    |       |       |        |        |        |        |        |
| Zwaait "dag, dag"   |       |       |        |        |        |        |        |
| Zegt 2 "geluidswwoorden" met<br>begrip                              |       |       |        |        |        |        |        |
| Begrijpt enkele dagelijks<br>gebruikte zinnen                       |       |       |        |        |        |        |        |
| <b>Grove motoriek</b>   |       |       |        |        |        |        |        |
| Beweegt armen evenveel  |       |       |        |        |        |        |        |
| Beweegt benen evenveel  |       |       |        |        |        |        |        |
| Blijft hangen bij optillen<br>onder de oksels                       |       |       |        |        |        |        |        |
| Reacties bij optrekken tot zit                                      |       |       |        |        |        |        |        |
| Heft kin even van onderlaag   |       |       |        |        |        |        |        |
| Heft in buikligging hoofd tot<br>45°                                |       |       |        |        |        |        |        |
| Kijkt rond met 90° geheven<br>hoofd                                 |       |       |        |        |        |        |        |
| Benen gebogen of trappelen<br>bij verticaal zwaaien                 |       |       |        |        |        |        |        |
| Rolt van rug naar buik en<br>omgekeerd                              |       |       |        |        |        |        |        |
| Kan hoofd goed ophouden<br>in zit                                   |       |       |        |        |        |        |        |
| Zit op billen met gestrekte<br>benen                                |       |       |        |        |        |        |        |
| Zit stabiel los   |       |       |        |        |        |        |        |
| Kruipt vooruit, buik op de<br>grond                                 |       |       |        |        |        |        |        |
| Trekt zich op tot staan   |       |       |        |        |        |        |        |
| Kruipt vooruit, buik vrij van<br>de grond                           |       |       |        |        |        |        |        |
| Loopt langs   |       |       |        |        |        |        |        |