

Zorgpad Congenitale Defecten in de Glycosylering – PMM2 type 1a (PMM2-CDG; CDG1a)

Versie voor professionals

Maart 2012



Auteurs: Dr. E. Morava¹
Dr D. Lefeber²
Drs. M.J. Korndewal³
Dr. M.C.H. Janssen⁴

Coördinatie: Dr. A.M. Bosch³
H.K. Meutgeert⁵

Eindredactie: Drs. J.J.J. Klaren-Baarslag⁵

1. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen.
2. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen.
3. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
4. Afdeling Interne Geneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen.
5. Vereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten.

Inhoudsopgave

1	Voorwoord	4
1.1	Expertise centrum	4
1.2	Patiëntenvereniging	4
1.3	Leeswijzer	5
2	Congenitale Defecten in de Glycosylering - PMM2	6
2.1	Presentatie	6
2.2	Diagnostiek	7
2.3	Behandeling	8
3	Begeleiding – Kinderen	9
3.1	Patiënt en/of ouders	10
3.2	Casemanager	10
3.3	Kinderarts Metabole Ziekten	10
3.4	Vaste medebehandelaren: diëtist	18
3.5	Vaste medebehandelaren: (kinder)fysiotherapeut	18
3.6	Vaste medebehandelaren: logopedist	19
3.7	Vaste medebehandelaren: (kinder)psycholoog	19
3.8	Vaste medebehandelaren: (kinder)neuroloog	19
3.9	Vaste medebehandelaren: (kinder)cardioloog	19
3.10	Vaste medebehandelaren: oogarts	19
3.11	Vaste medebehandelaren: revalidatie team	20
3.12	Overige betrokken zorgverleners	20
4	Begeleiding – Volwassenen	22
4.1	Patiënt	23
4.2	Casemanager	23
4.3	Vaste medebehandelaren: neuroloog	29
4.4	Vaste medebehandelaren: fysiotherapeut	29
4.5	Vaste medebehandelaren: psycholoog	29
4.6	Vaste medebehandelaren: logopedist	29
4.7	Vaste medebehandelaren: diëtist	30
4.8	Vaste medebehandelaren: cardioloog	30
4.9	Vaste medebehandelaren: oogarts	30
4.10	Vaste medebehandelaren: revalidatie team	30
4.11	Overige betrokken zorgverleners	31
5	Kwaliteitsindicatoren	33
6	PMM2-CDG (CDG I a) – Latest Evidence	34
6.1	Reference List	36
7	Consensus zorgpad PMM 2 - CDG (CDG 1a)	38
8	Disclaimer	38

1 Voorwoord

Voor u heeft u het zorgpad voor PMM2-CDG. Het doel van dit zorgpad is meervoudig:

- Voor de patiënt: Verduidelijking van het ziekte- en zorgproces. Ondersteuning in contact met zorgverzekeraars en andere hulpverleners.
- Voor de arts: Ondersteuning van de behandeling door expert opinions en/of wetenschappelijk onderzoek. Het mogelijk maken van het meer eenduidig verzamelen van informatie over ziekteverloop, complicaties en behandelingen. Het mogelijk maken van betere afspraken in de beroepsgroep over benodigdheden voor optimale zorg.
- Voor de zorgverzekeraar: Professionalisering van het zorgproces door consensus.

Het zorgpad is ontwikkeld door een team van artsen gespecialiseerd in metabole ziekten in samenwerking met de andere deskundigen op het gebied van PMM2-CDG en de patiëntenvereniging. In dit zorgpad wordt de beste medische zorg zoveel mogelijk gebaseerd op de meest recente gegevens uit wetenschappelijk onderzoek, in combinatie met de ervaringen van een groep experts. In dit zorgpad is nog geen 'level of evidence' aangegeven voor de gegeven adviezen. Het is wenselijk dat dit in de nabije toekomst alsnog wordt toegevoegd. Dit zorgpad geeft de consensus weer die is bereikt door de kinderartsen metabole ziekten en internisten metabole ziekten.

Het zorgtraject wordt weergegeven in een flowchart, waarna de verschillende onderdelen worden toegespitst.

Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om, in overleg, bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Ook kunnen tussen de Nederlandse Universitaire Medische Centra met een afdeling voor Metabole Ziekten kleine verschillen bestaan over de precieze invulling of toepassing van dit zorgpad.

1.1 Expertise centrum

Gezien de zeldzaamheid van de aandoening en de complexe symptomatologie is de aanwezigheid van een expertise centrum binnen Nederland wenselijk.

Een dergelijk expertise centrum zal het landelijk aanspreekpunt moeten zijn voor alle personen (patiënten, betrokkenen en zorgverleners) die met PMM2-CDG (CDG 1a) te maken hebben. Door concentratie van kennis en ervaringen met betrekking tot PMM2-CDG kan de meest optimale zorg aan patiënten met PMM2-CDG worden geleverd. Daarnaast heeft het expertise centrum een belangrijke rol in onderzoek op gebied van PMM2-CDG, zodat ook de kennis verder wordt uitgebreid.

Het expertise centrum kan advies geven aan en vragen beantwoorden van de lokale kinderarts metabole ziekten en de internist metabole ziekten en een vraagbaak zijn voor patiënten met PMM2-CDG, hun naasten en overige betrokkenen.

Indien een expertise centrum in Nederland beschikbaar is, wordt sterk geadviseerd eens in de één à twee jaar het expertise centrum te bezoeken voor controle. De lokale specialist (kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten) blijft in principe verantwoordelijk voor de directe zorg voor de patiënt. Hierbij kan altijd overleg plaatsvinden met en advies worden gevraagd aan het expertise centrum. Ook patiënten zelf en hun naasten kunnen hier met vragen terecht.

1.2 Patiëntenvereniging

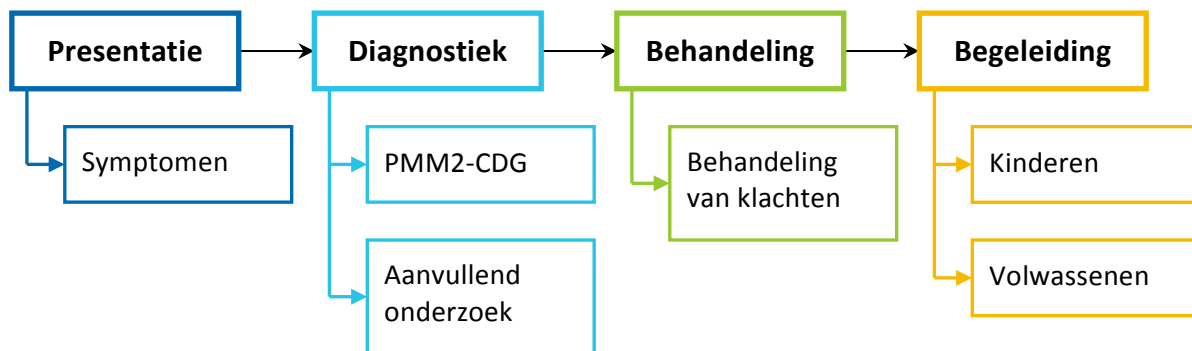
Dit zorgpad is ontwikkeld in opdracht van VKS (patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten). VKS draagt er zorg voor dat dit zorgpad elke drie tot vijf jaar wordt bijgewerkt, zodat steeds de meest actuele informatie met betrekking tot PMM2-CDG in het zorgpad staat.

1.3 Leeswijzer

Voor de leesbaarheid van dit zorgpad is ervoor gekozen om het document te schrijven in enkelvoudige vorm.

- Dit betekent dat overal waar staat “ouders”, hiermee “ouders of verzorgers” wordt bedoeld.
- Waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, wordt de mannelijke of vrouwelijke vorm bedoeld: waar bijvoorbeeld “patiënt” wordt genoemd, wordt ook “patiënte” bedoeld.
- Waar staat “kinderarts” wordt “kinderarts metabole ziekten” bedoeld.
- Waar staat “internist” wordt “internist metabole ziekten” bedoeld.
- “Congenitale Defecten in de Glycosylering - PMM 2” wordt afgekort tot “PMM2-CDG”. Voorheen werd hier de term “Congenitale Defecten in de Glycosylering type 1a”, afgekort “CDG 1a”, voor gebruikt.

2 Congenitale Defecten in de Glycosylering - PMM2



2.1 Presentatie

Symptomen en kenmerken bij presentatie

Er is sprake van een zeer breed en variabel klinisch spectrum, ook binnen families. Er wordt uitgegaan van 2 vormen, een neurologische vorm (met alleen neurologische symptomen) en een multiviscerale vorm (met zowel neurologische als extraneurologische verschijnselen).

De volgende symptomen en kenmerken kunnen optreden bij patiënten met PMM2-CDG:

Zuigelingen: 'Multisystemische' fase

- Ongecompliceerde graviditeit en partus, a terme geboorte, normaal geboortegewicht.
- Dysmorfieën: ingetrokken tepels, subcutane vetophoping (fat pad, peau d'orange).
- Faciale dysmorfieën: grote oren, hoog voorhoofd, driehoekig gezicht, dunne bovenlip.
- Neurologisch: axiale hypotonie, psychomotore ontwikkelingsachterstand, ataxie, insulden en 'stroke-like episodes', achterblijvende taal- en spraakontwikkeling.
- Gastro-intestinaal: voedingsproblemen, failure to thrive, braken, 'protein-losing enteropathy', diarree.
- Cardiaal: cardiomyopathie, pericard effusie, zelden congenitale malformatie.
- Hepatisch: hepatomegalie, transaminase stijging, leverdysfunctie.
- Nefrologisch: (micro)cysten, renomegalie, nefrotisch syndroom.
- Endocrinologisch: hypothyreoïdie (soms opsporing via hielprikscreening).
- Ophthalmologisch: strabismus, afwijkende oogbewegingen, nystagmus.
- Hematologisch: coagulopathie, trombose, bloedingsneiging.
- Immunologisch: recidiverende (ernstige) infecties, met risico op overlijden.
- Oedeem: perifeer oedeem, ascites, pericardiaal vocht, soms hydrops foetalis .
- Laboratorium afwijkingen: hypoalbuminemie, deficiëntie stollingsfactoren, deficiëntie anti-stollingsfactoren, thrombocytopenie, verhoogde ASAT en CK.
- Prognose: 20% overlijdt aan multi-orgaan falen (patiënten met de multiviscerale vorm).

Kinderen: 'Ataxie - Mentale retardatie' fase

- Neurologisch: motorische ontwikkelingsachterstand, mentale retardatie (IQ 40-70), ataxie, axiale hypotonie, perifere neuropathie, hyporeflexie, epileptische insulden, 'stroke-like episodes', vertraagde spraak- en taalontwikkeling (beter begrip dan expressie).
- Gastro-intestinaal: voedingsproblemen, failure to thrive, 'protein-losing enteropathy'.
- Hepatisch: leverdysfunctie stabiliseert of verdwijnt, leversteatose, cirrose en fibrose zijn extreem zeldzaam.
- Nefrologisch: nefrotisch syndroom, tubulopathie, (micro)cysten, renomegalie.

- Cardiaal: cardiomyopathie, pericard effusie, cardiale ischemie, cardiale tamponade.
- Ophthalmologisch: strabismus, cataract, retinitis pigmentosa, nystagmus.
- Orthopedisch: osteopenie, contracturen, scoliose/kyfose, thoraxdeformaties.
- Hematologisch: coagulopathie, trombose, bloedingsneiging.
- Endocrinologisch: hypothyreoïdisme, hyperinsulinemische hypoglycemie, hypergonadotroop hypogonadisme bij vrouwen.
- Immunologisch: recidiverende (ernstige) infecties.
- Oedeem: ascites en pericardiaal vocht, eventueel lymfoedeem.
- Prognose: stabilisatie van neurologische en viscerale klachten.

Volwassenen: 'Hypogonadale - Stabiele beperking' fase

- Neurologisch: stabiele psychomotore retardatie, niet progressieve ataxie, perifere neuropathie met spierzwakte en atrofie, 'stroke-like episodes, epileptische insulten.
- Ophthalmologisch: retinitis pigmentosa, strabismus, cataract.
- Cardiaal: cardiomyopathie, pericard effusie, cardiale ischemie, cardiale tamponade.
- Hepatisch: normalisatie leverfunctie, passagère transaminase stijging bij ziekte.
- Orthopedisch: osteopenie, contracturen, scoliose/kyfose, thorax deformaties.
- Hematologisch: coagulopathie, trombose, bloedingsneiging.
- Endocrinologisch: hypothyreoïdisme, hyperinsulinemische hypoglycemie.
Vrouwen: hypergonadotroop hypogonadisme, geen zwangerschappen beschreven. Mannen: normale virilisatie, testiculaire atrofie.
- Prognose: sociaal functionerend, maar afhankelijk en vaak rolstoelgebonden.

2.2 Diagnostiek

Vaststellen diagnose PMM2-CDG ¹

- Gouden standaard:
 - Heparine bloed: Transferrine IsoElektrische Focussing (TIEF) → type 1 patroon.
 - Lymfocyten of fibroblasten: PhosphoMannoMutase (PMM) enzym meting → 0-10% activiteit bij klassieke vorm.
- DNA-diagnostiek:
 - Mutatie-analyse: PMM2 gen (16p13).

Aanvullend onderzoek

- Labonderzoek bij diagnose:
 - Bloedbeeld: hemoglobine, leukocyten, trombocyten.
 - Lever: enzymen (ASAT, ALAT, AF, GGT), albumine, (anti)stollingsfactoren.
 - Nieren: kreatinine en ureum en elektrolyten.
 - Spieren: creatine kinase (CK).
 - Metabolisme: glucose, lactaat en bloedgas.
 - Stolling: APT, factor IX en XI, antitrombine III, proteïne C en S.
 - Endocrien: TSH, FT4, ACTH, cortisol; op indicatie: groeihormoon, IGF-1 en LH/FSH.
 - Skelet status: vitamine status, PTH, calcium, fosfaat.
- Beeldvorming:
 - MRI hersenen: klein cerebellum, olivopontocerebellaire hypoplasie, vertraagde myelinisatie.
 - Echo lever: hepatomegalie, levercirrhose en leverfibrose.
 - Echo cor: cardiomyopathie, pericard effusie, cardiale tamponade.
 - Skeletleeftijd (bij diagnose vanaf 1 jaar).
 - DEXA-scan (bij diagnose vanaf 16 jaar of eerder op indicatie: tubulopathie < 16 jaar).

- Aanvullend onderzoek:
 - Oogheelkundig onderzoek.
 - ElektroMyoGram (EMG): zenuwgeleiding op indicatie.
- Beoordeling van functioneren van de patiënt:
 - CDG rating scale.²
 - Consult fysiotherapeut: evaluatie motorische vaardigheden.
 - Consult logopedist: evaluatie spraak- en taalvaardigheden.
 - Consult diëtist: evaluatie voedingsproblemen en voedingstoestand.
 - Consult psycholoog: evaluatie cognitieve ontwikkeling (bij diagnose vanaf 4 jaar).
- Onderzoek naar PMM2-CDG bij broers en/of zussen binnen het gezin.

Prenatale diagnostiek

- Herhalingsrisico is 25% (autosomaal recessief).
- Diagnostiek (chorionvillusbiopsie of amnionpunctie) door middel van mutatieanalyse en PMM-enzym analyse.
- Detectie van abnormale glycoproteïnen via TIEF is niet betrouwbaar bij een foetus.

2.3 Behandeling

Symptoombehandeling

- Optimaliseren van de voedingstoestand.
- Stimuleren van motorische ontwikkeling door (kinder)fysiotherapeut.
- Stimuleren van taal- en spraakontwikkeling door logopedist.
- Behandelen van complicaties:³
 - 'Protein losing enteropathie': Octreotide wekelijks (s.c. door insuflon).
 - Pericard vocht: Operatief ingrijpen via fenestratie tussen pericard en peritoneum, eventueel naar pleura.

Medicatie

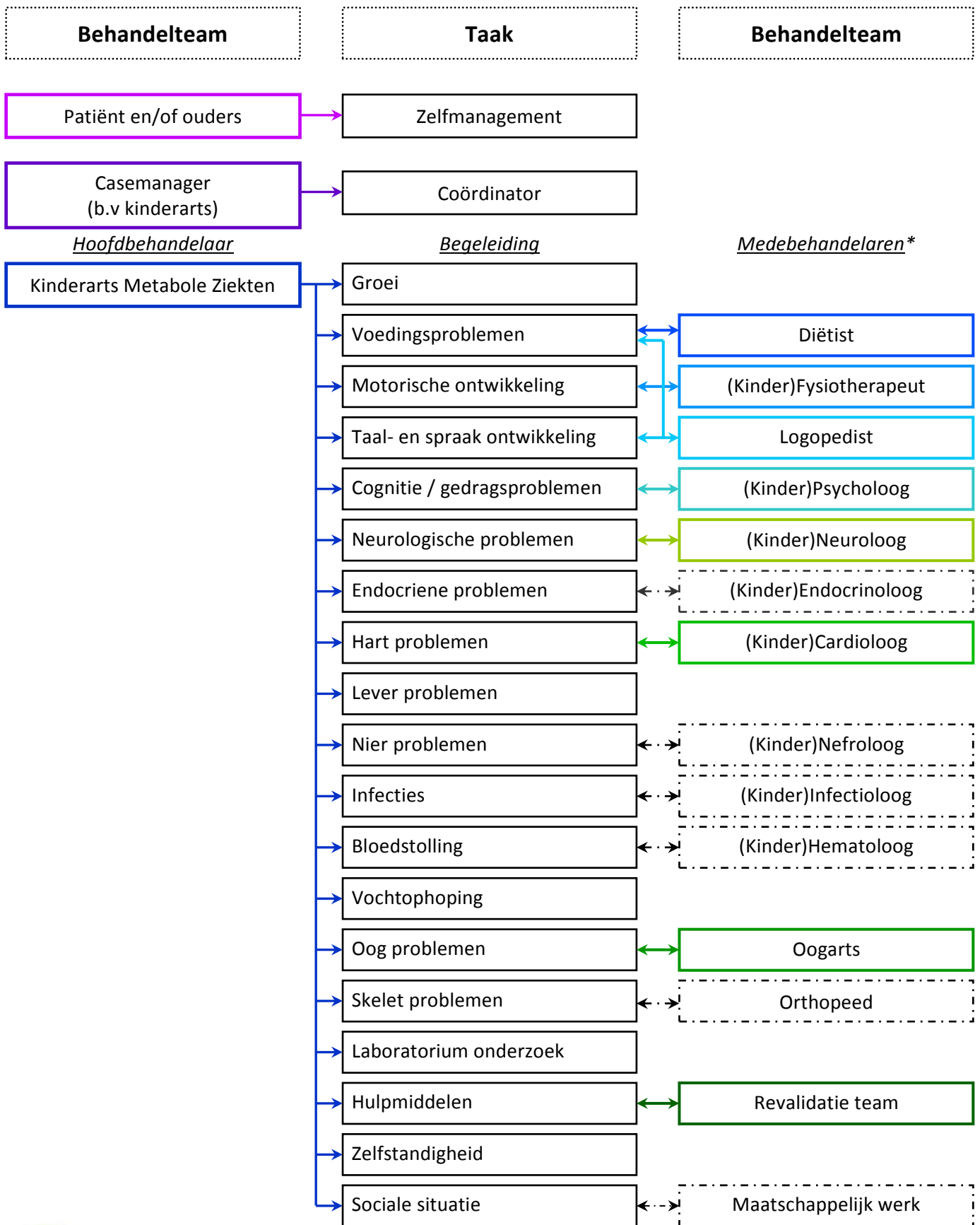
- Levothyroxine: bij klinische hypothyreoïdie.
- Anti-epileptica (Carbamazepine of Levetiracetam): bij epilepsie.
(Carbamazepine alleen gebruiken bij normale leverfunctie)
- Antibiotica-profylaxe (Bactrimel): bij recidiverende infecties.
- Albumine: bij klinische manifestaties van hypoalbuminemie.
- Vitamine D en Calcium: bij deficiëntie, voor optimale botmineralisatie.
- Vaccinaties: volgens rijksvaccinatieprogramma.
- Antireflux medicatie.
- Aldacton bij ascites, indien nodig, gecombineerd antidiuretica.

Te vermijden medicatie en middelen

Voorzichtigheid en terughoudendheid bij gebruik van:

- Paracetamol en andere middelen die door de lever worden gemetaboliseerd.
- Medicatie met invloed op stolling.
- Medicatie die epilepsie kan uitlokken.

3 Begeleiding – Kinderen



* De behandelaren binnen de dikke lijnen zijn standaard betrokken, die binnen de gestippelde lijnen alleen zo nodig.



3.1 Patiënt en/of ouders

- Is/zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan de patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor het ziekte- of zorgproces.
- Is/zijn mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen de patiënt en behandelaar is uitgewisseld.

3.2 Casemanager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het gehele zorgtraject voor de patiënt, ouders van de patiënt en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het gehele behandelproces.
- Ziet erop toe dat afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan worden vervuld door de kinderarts, een (gespecialiseerd) verpleegkundige of andere zorgverlener.

3.3 Kinderarts Metabole Ziekten

- Is voor patiënten tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en over de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is er verantwoordelijk voor dat de bevindingen van andere behandelaren worden teruggekoppeld en indien nodig worden geïncorporeerd in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert minimaal één maal per jaar de eigen huisarts of AVG (arts verstandelijk gehandicapten) van de patiënt over de algehele gezondheid en het ziekteverloop. Indien van toepassing wordt ook de (kinder)arts in een streekziekenhuis minimaal één maal per jaar geïnformeerd over de algehele gezondheid en het ziekteverloop.
- Stelt de patiënt en ouders op de hoogte van beschikbare patiënteninformatie en de patiëntenvereniging.
 - Patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS).
 - Patiënteninformatie via de website van VKS (www.stofwisselingsziekten.nl) en via <http://nijmegencdg.nl/Dutch/patinfo.html>.
- EUROGLYCANET is een internationale patiëntenregistratie (observationele, anonieme, database) voor PMM2-CDG waarin de gegevens van patiënten met bewezen PMM2-CDG worden verzameld. Omdat het kan bijdragen aan een significante kennisvermeerdering is het aan te bevelen alle patiënten hierin te registreren. Indien een expertise centrum in Nederland is vastgesteld, dan zal dit centrum, in overleg met de lokale behandelaar, eventueel de registratie op zich nemen.
- Een dienstdoende kinderarts metabole ziekten is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar, eventueel via de dienstdoende van de algemene kindergeneeskunde.
- De kinderarts is op de achtergrond betrokken bij (acute) opnames voor andere redenen dan PMM2-CDG, zodat hij over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PMM2-CDG kan adviseren. De kinderarts wordt hierover op de hoogte gebracht door de arts die de patiënt heeft opgenomen of door ouders.
- Rond de leeftijd van 18 jaar vindt transitie plaats van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke

overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van de patiënt en ouders bij deze overgang.

Poliklinische controles:

- Minstens twee maal per jaar (eventueel verdeeld tussen kinderarts metabole ziekten en (kinder)neuroloog in hetzelfde UMC).
- Vaker bij toename van klachten of bij andere problemen.

De kinderarts stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten aan van belang:

Groei

- Problemen:
 - Achterblijvende lengtegroei en/of ondergewicht als gevolg van voedingsproblemen, braken en diarree of protein-losing enteropathy.
- Methode:
 - Meten van lengte en gewicht tijdens controle en bijhouden van de groeicurve.
 - Skeletleeftijd indien ernstige groeiachterstand.
- Beleid:
 - Optimaliseren calorische intake.
 - Zo nodig voeding neus-maag sonde of gastrotomie (PEG) sonde (bij voorkeur geen chirurgische ingrepen ivm risico op hemostase en trombose).
 - Begeleiding en dieetadviezen door diëtist.

Voedingsproblemen

- Problemen:
 - Voedingsproblemen, anorexie, braken en/of reflux.
 - Op latere leeftijd vaak moeite met kauwen en kokhalzen.
 - Geen malabsorptie problemen, soms chronische diarree.
 - Risico op 'protein-losing enteropathy'.
 - Groeiachterstand als gevolg van de voedingsproblemen.
 - Risico op aspiratiepneumonie als gevolg van slikstoornissen.
- Methode:
 - Anamnese met betrekking tot voedingsproblemen, reflux, braken en defecatie.
 - Lichamelijk onderzoek en bijhouden groeicurve.
 - Minimaal 1x per jaar evaluatie bij diëtist, voor evaluatie van dieet (calorische intake en volwaardigheid van voeding).
- Beleid:
 - Bij reflux verdikken van voeding, houdingsadviezen en/of antireflux medicatie.
 - Bij ernstige aanhoudende voedingsproblemen en/of failure to thrive overwegen sondevoeding via neus-maagsonde of gastrotomie.
 - Begeleiding en voedingsadviezen door diëtist.
 - Bij 'protein-losing enteropathy' wekelijks octreotide (subcutaan via insulfon), overwegen MCT dieet, albumine transfusie en/of diuretica. Overwegen eenmalige toediening heparine Rx (fraxiparine) en strenge stollingscontroles.
 - Bij problemen met kauwen, slikken en kokhalzen doorverwijzen naar logopedist.

Motorische ontwikkeling

- Problemen:
 - Forse motorische ontwikkelingsachterstand, mede als gevolg van hypotonie.
 - Axiale hypotonie en ataxia (kan aanvankelijk afwezig zijn).
 - Atrofie en spierzwakte als gevolg van neuropathie.
 - Soms dyskinesie en choreoathetose.
 - Vaak immobiliteit (niet zelfstandig lopen) en rolstoel afhankelijk.
- Methode:
 - Anamnese met betrekking tot motorische ontwikkeling en bewegingsproblemen.
 - Algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en observatie van de patiënt.
 - Minimaal één keer per jaar onderzoek door (kinder)fysiotherapeut ter evaluatie van de motorische ontwikkeling.
- Beleid:
 - Begeleiding door (kinder)fysiotherapeut ter stimulering van de motorische ontwikkeling.
 - Begeleiding door revalidatie team (revalidatiearts/ergotherapeut) voor benodigde hulpmiddelen, voorzieningen en aanpassingen en ter stimulering van motorisch functioneren ondanks beperkingen en zorgen voor voorzieningen.
 - Begeleiding van ouders bij de omgang met de blijvende achterstand van hun kind, eventueel extra ondersteuning via maatschappelijk werk en/of psycholoog.

Taal- en spraak ontwikkeling

- Problemen:
 - Aanzienlijke taal- en spraakachterstand.
 - Dissociatie tussen begrip en expressie, met redelijk begrip van gesproken taal en vooral (uit)spraakproblemen, mede als gevolg van dyspraxie en dysarthrie.
 - Zelden gehoorstoornis.
- Methode:
 - Anamnese ten aanzien van taal- en spraakontwikkeling.
 - Evaluatie van taal- en spraakvaardigheid (begrip en expressie) door logopedist.
 - Bij verdenking gehoorstoornis evaluatie via audiologisch centrum.
- Beleid:
 - Begeleiding door logopedist op gebied van spraak, taal en orale motoriek.
 - Logopedist geeft adviezen over het stimuleren van spraak aan ouders / betrokkenen.
 - Bij gehoorstoornis verwijzing naar KNO-arts voor behandeling en begeleiding.

Cognitieve ontwikkeling

- Problemen:
 - Cognitieve ontwikkelingsachterstand met IQ gemiddeld tussen 40-70.
 - Geen regressie van cognitieve functioneren, behoudens bij 'stroke-like episode'.
 - Vaak extrovert, vrolijk en erg sociaal karakter.
- Methode:
 - Anamnese met betrekking tot cognitieve vaardigheden.
 - Observatie van het gedrag van de patiënt.
 - Evaluatie van cognitie door (kinder)psycholoog, IQ-test globaal vanaf 4 jaar.
- Beleid:
 - Begeleiding van patiënt en ouders door (kinder)psycholoog en/of maatschappelijk werk.
 - Stimuleren van cognitieve ontwikkeling, m.n. gericht op praktisch functioneren.
 - Aandacht voor ouders met betrekking tot blijvende achterstand van hun kind.

Neurologische problemen

- Problemen:
 - Axiale hypotonie en hyporeflexie.
 - Ataxie als gevolg van (olivoponto)cerebellaire hypoplasie.
 - Epilepsie en/of convulsies, meestal goed reagerend op anti-epileptica.
 - Progressieve (perifere) neuropathie, leidend tot spierzwakte en atrofie.
 - 'Stroke-like episodes' met hemiplegie, convulsies, coma en/of stupor, meestal herstel in dagen tot maanden, mogelijk uitgelokt door koorts, dehydratie en/of trauma.
- Methode:
 - Anamnese en lichamelijk onderzoek.
 - MRI cerebrum: globaal één keer per vier jaar (cerebellaire atrofie, globale atrofie of hydrocefalie).
 - Bij verdenking neuropathie: globaal één keer per drie jaar EMG (vertraagde zenuwgeleiding).
- Beleid:
 - Controle bij (kinder)neuroloog ter evaluatie, begeleiding en behandeling van neurologische problemen.
 - Bij 'stroke-like episodes': intraveneuze hydratatie ten tijde van episode en fysiotherapie voor bevorderen van herstel in revalidatiefase.

Endocriene problemen

- Problemen:
 - Schildklier: Hypothyreoïdie met laag FT4, hoog TSH, laag TBG. Onderzoek wijst uit dat de betrouwbaarheid van deze metingen bij deze patiëntengroep verminderd is. In de meerderheid van de gevallen is de hypothyreoïdie klinisch niet relevant.
 - Groei: Achterblijvende groei als gevolg van afwijkende IGF1 (GH sturing) of failure to thrive en/of ondervoeding.
 - Puberteit: Bij vrouwen uitblijvende puberteitsontwikkeling bij hypergonadotroop hypogonadisme, soms tevens hyperprolactinemie. Bij mannen normale puberteitsontwikkeling, vaak met testiculaire atrofie.
 - Glucoseregulatie: Insuline resistentie en hyperinsulinemische hypoglycemie.
- Methode:
 - Beoordeling van het Tanner Stadium bij poliklinische controle globaal vanaf 9 jaar.
 - Jaarlijks laboratorium controle van FT4 en TSH.
 - Bij achterblijvend puberteitsontwikkeling: aanvullend laboratorium onderzoek (suppletie en/of eventuele anticonceptie afhankelijk van IQ).
 - Bij verdenking stoornis in de glucoseregulatie: aanvullend laboratorium onderzoek.
- Beleid:
 - Bij persistent verlaagd FT4 en verhoogd TSH: suppletie met levothyroxine.
 - Bij achterblijvende puberteitsontwikkeling doorverwijzen kinderendocrinoloog voor verder evaluatie en eventuele begeleiding en behandeling. Bij vrouwen overwegen hormoonvervangings therapie.

Hart problemen

- Problemen:
 - Hypertrofische (of gedilateerde) cardiomyopathie.
 - Cardiale effusie, meestal zonder klinische verschijnselen en met spontaan herstel.
 - Zelden congenitale afwijkingen.
 - Passagère cardiale ischemie of cardiale tamponade.

- Methode:
 - Jaarlijks evaluatie bij (kinder)cardioloog.
 - Overweeg echo cor ter evaluatie van cardiomyopathie en pericard effusie.
- Beleid:
 - Behandeling en begeleiding door (kinder)cardioloog.
 - Fenestratie tussen pericard en pleura bij pericard vocht (consult hematoloog/anesthesioloog).

Leverproblemen

- Problemen:
 - Hepatomegalie.
 - Verhoogde transaminases, in eerste levensjaren, zonder klinische consequentie. Normalisering vanaf drie tot vijf jaar, daarna passagère stijging bij ziek zijn.
 - Synthese functie stoornis van albumine en stoffactoren als gevolg van glycosyleringsdefect.
 - Hepatische fibrose en steatose.
- Methode:
 - Bij (bekende) leverafwijkingen: echo lever globaal één keer per jaar.
 - Bij geen (bekende) leverafwijkingen: echo lever globaal één keer per 4 jaar.
- Beleid:
 - Behandeling bij klinische gevolgen bij synthese functiestoornis van albumine en/of stollingsfactoren.

Nierproblemen

- Problemen:
 - Renomegalie met over het algemeen normale nierfunctie.
 - Nefrotisch syndroom of proteïnurie, kan bijdragen aan hypoalbuminemie/oedeem.
 - Renale tubulopathie of renale tubulus acidose, kan bijdragen aan failure to thrive.
 - Verhoogde echogeniciteit (m.n. cortex) en (micro)cysten.
- Methode:
 - Echo nieren globaal één keer per twee jaar indien nodig ter evaluatie van grootte, echogeniciteit en (micro)cysten.
 - Urine controle, globaal één keer per twee jaar, ter evaluatie van proteïnurie.
 - Bloedgas controle, globaal jaarlijks ter evaluatie van tubulaire acidose met electrolyten.
- Beleid:
 - Bij nefrotische syndroom met klinische consequenties overwegen albumine transfusie en/of diuretica.
 - Bij tubulaire acidose zo nodig corrigeren acidose, vooral bij ernstige en/of persisterende failure to thrive.

Infecties

- Problemen:
 - Verminderde immuun respons, onder andere als gevolg van verminderde chemotaxis van neutrofielen en afwijkende complementen.
 - Vooral risico op ernstige infecties, met hoge mortaliteit, bij jonge kinderen.
 - Risico op 'infantile catastrophic phase' met hypoalbuminemia, anasarca, and respiratoire insufficiëntie, vaak in combinatie met infecties en convulsies.
- Methode:
 - Focus onderzoek bij ziek zijn door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek.

- **Beleid:**
 - Bij ziek zijn, infecties, aanhoudend koorts, braken en/of diarree laagdrempelig contact met kinderarts en opname, in verband met beperkte fysieke reserves.
 - Bij infecties intensieve behandeling met antipyretica, antibiotica en hydratatie met als doel een 'infantile catastrophic phase' te voorkomen.
 - Bij recidiverende infectie overwegen antibiotica profylaxe.
 - Zo min mogelijk operatieve ingrepen, met een duidelijke voorkeur voor conservatief behandeling.

Bloedstolling - Verhoogde bloedingsneiging

- **Problemen:**
 - Risico op verhoogde bloedingsneiging als gevolg van verminderd factor II, V, IX, XI.
- **Methode:**
 - Jaarlijks controleren coagulopathie door middel van laboratorium onderzoek.
- **Beleid:**
 - Pre-operatief controleren op stollingstoornissen.
 - Bij stollingsstoornis en/of bloeding (per-operatief) corrigeren met behulp van fresh frozen plasma.
 - Zo nodig evaluatie en begeleiding door (kinder)hematoloog.

Bloedstolling - Trombose risico

- **Problemen:**
 - Risico op trombose als gevolg van verminderd AT III, proteïne C en S, vooral bij immobiliteit (rolstoelafhankelijk).
- **Methode:**
 - Jaarlijks controleren coagulopathie door middel van laboratorium onderzoek.
- **Beleid:**
 - Aandacht voor risico op trombose:
 - Zo veel mogelijk vermijden van immobiliteit (graag actieve en passieve bewegingstherapie).
 - Ouders en betrokkenen inlichten over risico op en herkennen van trombose.
 - Bij aanwijzing voor (diep veneuze) trombose:
 - Zo snel mogelijk diagnosticeren en behandelen (Heparine 180 IU/kg, gedurende 6 maanden).
 - Zo nodig evaluatie en begeleiding door (kinder)hematoloog.

Vochtophoping

- **Problemen:**
 - Risico op oedeemvorming als gevolg van hypoalbuminemie, nefrotische syndroom en/of protein losing enteropathy en als gevolg van cardiomyopathie.
 - Risico op niet perifeer oedeem, cardiale effusie, ascites, pleurale effusie en/of anasarca, en zelden hydrops foetalis.
 - Oedeemvorming kan progressief zijn en leiden tot cardiale decompensatie en respiratoire dysfunctie met risico op overlijden.
 - Risico op 'infantile catastrophic phase' met hypoalbuminemie, anasarca, and respiratoire insufficiëntie, vaak in combinatie met infecties en convulsies.

- Methode:
 - Anamnese met betrekking tot klinische symptomen.
 - Lichamelijk onderzoek naar oedeemvorming en tekenen van decompensatie.
 - Laboratorium onderzoek naar hypoalbuminemie.
 - Zo nodig evaluatie cardiale decompensatie door middel van echo cor.
- Beleid:
 - Bij persisterend en/of ernstig oedeem overwegen albumine infusie en lasix.
 - Fenestratie tussen pericard en pleura bij pericard vocht.
 - Wekelijks Octreotide (s.c. door insuflon) bij proteïn losing enteropathie.

Oog problemen

- Problemen:
 - Structurele afwijkingen: retinitis pigmentosa, cataract, retina degeneratie.
 - Visusstoornissen: (progressieve) myopie, vertraagde visuele rijping.
 - Afwijkende oogmotiliteit: strabismus convergent, abnormale oogbewegingen.
 - Tijdelijke blindheid bij 'stroke-like' episode.
- Methode:
 - Oogheelkundige controle, naar zowel structurele afwijkingen als motiliteit stoornissen, door de oogarts (globaal één keer per jaar).
- Beleid:
 - Correctie van oogheelkundige afwijkingen door oogarts:
 - Operatieve correctie oogstand bij ernstige esotropie.
 - Optimaliseren visus bij refractieafwijking.

Skelet problemen

- Problemen:
 - Osteopenie, met een verhoogd fractuur risico.
 - Contracturen van de gewrichten, waardoor verminderde bewegelijkheid.
 - Skelet deformaties: scoliose, kyfose, pectus carinatum.
 - Zelden skeletdysplasie of dysostose multiplex fenotype.
- Methode:
 - DEXA-scan ter evaluatie van de botdichtheid: globaal één keer per twee jaar (vanaf 16 jaar).
 - X-wervelkolom ter evaluatie van deformaties.
- Beleid:
 - Behandeling van osteopenie door optimaliseren vitamine D en calcium en eventueel bisfosfonaten.
 - (Kinder)fysiotherapie ter preventie van contracturen en stimuleren mobiliteit.
 - Orthopedische behandeling, waaronder corrigerende orthesen en indien nodig operatieve correctie.
 - Adequate hulpmiddelen en aanpassingen, zoals rolstoel en transferapparatuur, door ergotherapeut.

Laboratorium onderzoek

- Methode:
 - Bloedbeeld: hemoglobine, leukocyten, trombocyten.
 - Lever: enzymen (ASAT, ALAT, AF, GGT), albumine, stolling.
 - Nier: kreatinine en ureum.
 - Spieren: CK (indien normaal niet herhalen).
 - Elektrolyten en bloedgas.
 - Metabolisme: glucose en lactaat.
 - Stolling: APT, factor IX en XI, antitrombine III, proteïne C en S.
 - Endocrien: TSH en FT4; ACTH en cortisol (indien normaal niet herhalen); groeihormoon, IGF-1 en LH/FSH (op indicatie).
 - Urine: proteïnurie.
 - Skeletstatus: vitamine D, Calcium, fosfaat en PTH.
- Controles:
 - Standaard: globaal één keer per jaar, vaker op indicatie.
- Beleid:
 - Uitslagen van laboratorium onderzoek worden, tenzij anders afgesproken, binnen drie weken besproken met de patiënt en/of ouders.
 - In geval van prikangst extra begeleiding door pedagogisch medewerker inschakelen.

Hulpmiddelen

- Problemen:
 - Behoeftte aan hulpmiddelen en aanpassingen in verband met:
 - Achterstand in motorisch, cognitieve en taal/spraak ontwikkeling.
 - Fysieke beperkingen als gevolg van complicaties en neurologische problemen.
- Methode:
 - Evaluatie van behoefte aan hulpmiddelen en aanpassingen op basis van huidige functioneren en beperkingen.
- Beleid:
 - Minimaal één keer per jaar op controle bij revalidatiearts.
 - Aansturing van revalidatieteam (ergotherapeut, fysiotherapeut, maatschappelijk werk, psycholoog, instrumentenmaker) door revalidatiearts.
 - Stimuleren van huidige functioneren en minimaliseren van beperkingen.

Zelfstandigheid

- Doelstelling:
 - Patiënt zo zelfstandig mogelijk laten functioneren.
- Methode:
 - Intensieve training in zelfredzaamheid, praktisch functioneren en dagbesteding.
 - Zo nodig dagelijkse begeleiding vanuit woonvorm.
- Doorverwijzing:
 - Indien extra begeleiding voor ouders en/of de patiënt gewenst is doorverwijzing naar psycholoog of maatschappelijk werker.

Sociale situatie

- Methode:
 - Anamnese van de patiënt en/of ouders ten aanzien van problemen in het dagelijks leven of binnen het gezin.
 - Tijdens poliklinische controle aandacht besteden aan zaken waar een patiënt met PMM2-CDG en/of ouders tegen aan kunnen lopen, zoals: opleiding, werk en vrije tijd, opvoeding, omgang met een chronische ziekte, problemen binnen gezin of familie, voorlichting geven aan derden en voorbereidingen voor vakanties.
- Beleid:
 - Patiënt en/of ouders attenderen van de op tips en adviezen vanuit VKS.
 - Patiënt en/of ouders attenderen op eventuele cursussen voor omgang met chronische ziekten, indien deze binnen het Universitair Medisch Centrum worden aangeboden.
- Doorverwijzing:
 - Bij behoefte aan extra steun of begeleiding doorverwijzen naar maatschappelijk werk of psycholoog voor ondersteuning.

Erfelijkheid

- Beleid:
 - Geven van informatie over erfelijkheid van PMM2-CDG.
- Doorverwijzing:
 - Indien behoefte aan aanvullende uitleg en bij vragen toegespitst op erfelijkheid met betrekking tot de gezins- of familiesituatie doorverwijzen naar klinisch geneticus.

3.4 Vaste medebehandelaren: diëtist

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Standaard begeleiding door de diëtist, intensievere begeleiding bij voedingsproblemen, groeiachterstand en/of voedingsdeficiënties.
- Beleid:
 - Nastreven van voldoende calorische intake, aanpassen van dieet bij onvoldoende calorische intake en/of groeiachterstand.
 - Nastreven van een volwaardig dieet, zo nodig aanpassen van dieet door dieetadviezen en/of suppletie van voedingsmiddelen bij onvolwaardig dieet.
 - Geven van informatie en adviezen met betrekking tot (toediening van) sondevoeding bij ernstige voedingsproblemen en bij ziekte.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.5 Vaste medebehandelaren: (kinder)fysiotherapeut

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Globaal één keer per jaar testen motorisch ontwikkelingsniveau.
- Beleid:
 - Standaard continue begeleiding ter stimulering van motorische ontwikkeling, het verbeteren van spierkracht en uithoudingsvermogen en het behouden van mobiliteit.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.6 Vaste medebehandelaren: logopedist

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Beoordelen van taal- en spraak ontwikkeling.
 - Beoordelen van slikfunctie, onder andere door middel van slikvideo.
- Beleid:
 - Ondersteunen en stimuleren van spraak- en taalontwikkeling, eventueel met behulp van hulpmiddelen (zoals gebarentaal en/of spraakcomputer).
 - Adviezen met betrekking tot voeding (o.a. manier van aanbieden en consistentie).
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.7 Vaste medebehandelaren: (kinder)psycholoog

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Testen van cognitieve functioneren (waaronder IQ test, WISC of WAIS).
- Beleid:
 - Geven van adviezen ten aanzien van schoolniveau.
 - Begeleiden van ouders in de omgang met de ziekte van hun kind en de prognose.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.8 Vaste medebehandelaren: (kinder)neuroloog

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Globaal één keer per jaar controle bij kinderneuroloog, vaker op indicatie.
 - Evaluatie van neurologische complicaties door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek.
 - MRI-cerebrum: globaal één keer per 4 jaar.
 - EMG: op indicatie.
- Beleid:
 - Bij epilepsie: anti-epileptica.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.9 Vaste medebehandelaren: (kinder)cardioloog

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Globaal één keer per jaar controle bij (kinder)cardioloog, vaker op indicatie.
 - Evaluatie van cardiale complicaties door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en echo cor.
- Beleid:
 - Bij cardiomyopathie zo nodig diuretica, albumine infusie, corticosteroiden.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.10 Vaste medebehandelaren: oogarts

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.

- Methode:
 - Controle van gezichtsvermogen en oogbewegingen.
 - Controle op retina-afwijkingen en cataract.
- Beleid:
 - Adviseren over en voorschrijven van optische hulpmiddelen bij refractie afwijkingen.
 - Operatieve correctie bij (persisterende) strabismus.
 - Operatieve correctie bij ernstige cataract.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.11 Vaste medebehandelaren: revalidatie team

- Is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Globaal één keer per jaar evaluatie door revalidatie arts.
 - Verder evaluatie door het revalidatie team worden aangestuurd door de revalidatiearts.
- Beleid:
 - Evalueren van functioneren en beperkingen (ergotherapeut).
 - Stimuleren van functioneren en leren omgaan met beperkingen (ergotherapeut en fysiotherapeut).
 - Adviseren met betrekking tot benodigde aanpassingen en hulpmiddelenrolstoel (ergotherapeut).
 - Begeleiden en ondersteuning van patiënt en/of ouders op gebied van praktische zaken (maatschappelijk werk).
 - Begeleiding en ondersteuning van ouders op gebied van omgang met de ziekte en psychosociale problemen (psycholoog).
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.

3.12 Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

- De behandeling van PMM2-CDG vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De huisarts biedt ondersteuning bij klachten die niet gerelateerd zijn aan PMM2-CDG en bij de eerste beoordeling bij acute problemen (zoals ziek zijn, infecties en verdenking trombose).
- De huisarts wordt door de kinderarts, nadat de diagnose gesteld is, hierover geïnformeerd.
- De huisarts wordt jaarlijks op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PMM2-CDG door de kinderarts.
- De huisarts kan informatie inwinnen bij de kinderarts als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met PMM2-CDG.

Kinderarts in een niet academisch ziekenhuis

- De behandeling van PMM2-CDG vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- Er kan worden gekozen voor contact met een kinderarts in een niet academisch ziekenhuis voor begeleiding en behandeling van acute situatie en klachten die niet specifiek gerelateerd zijn aan PMM2-CDG.

- Indien is gekozen voor contact met een kinderarts in een niet academisch ziekenhuis dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De hoofdbehandelaar informeert de algemeen kinderarts over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand.
 - De hoofdbehandelaar zorgt voor een jaarlijkse overdracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PMM2-CDG.
 - De algemeen kinderarts stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een ander specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen, wordt de kinderarts metabole ziekten hierover door de betreffende arts of door ouders op de hoogte gesteld.
- De kinderarts metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PMM2-CDG.
- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de kinderarts.

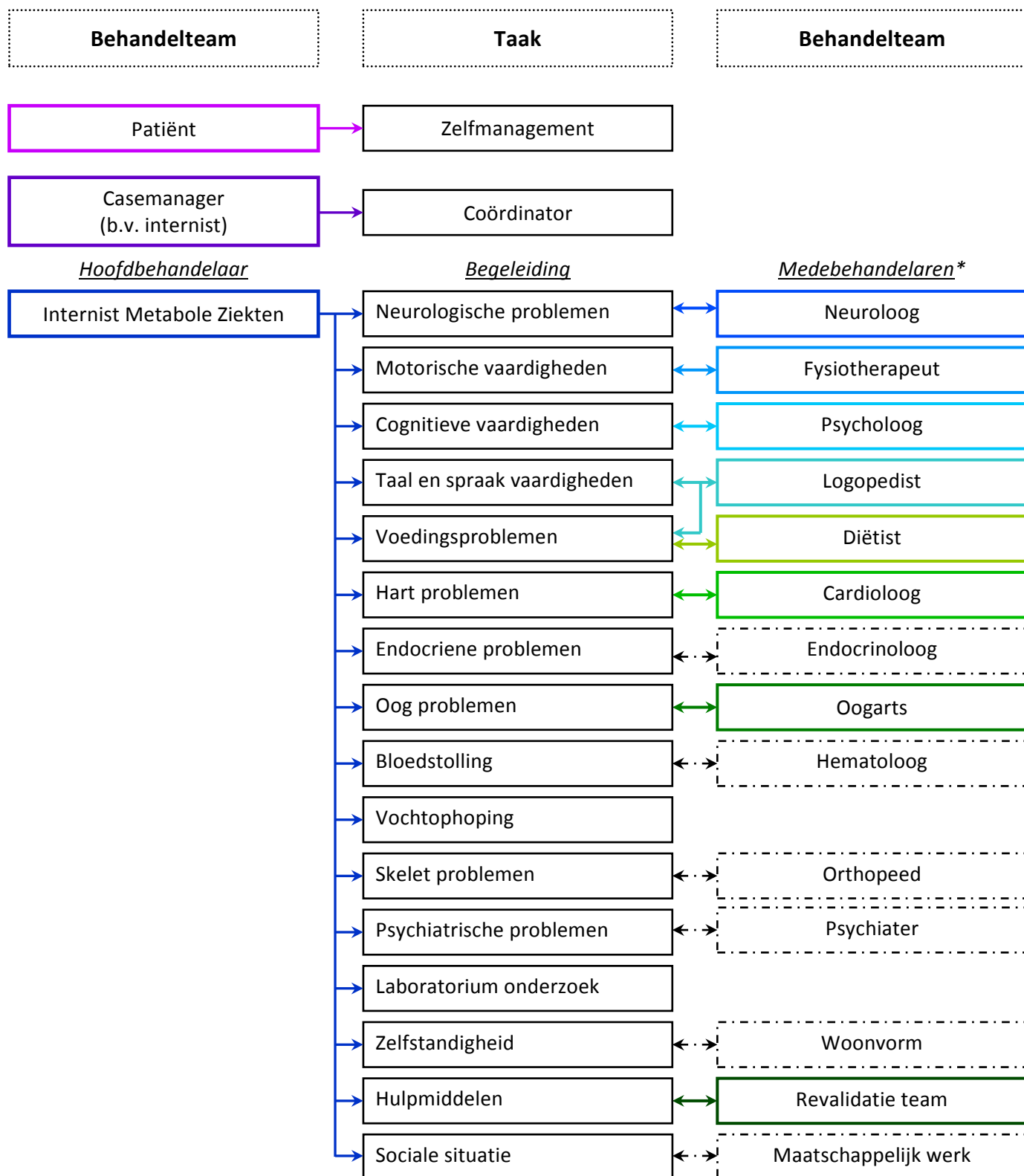
Verpleegkundige

- Verpleegkundigen zijn betrokken bij:
 - De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens klinische opname.
 - Verpleeg-technische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of katheter.
 - Verlenen van medische zorg, zoals observatie van de patiënt en toedienen van medicatie
 - Begeleiden van patiënten, zoals bij de omgang van de patiënt met ziekte en behandeling en het bevorderen of aanleren van zelfredzaamheid.

Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven en zelfzorg medicijnen aan de patiënt. Hierbij heeft hij aandacht voor mogelijke interacties, bijwerkingen en contra-indicaties.
- De apotheker adviseert de patiënt over de wijze van gebruik van het medicijn en de bijwerkingen.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

4 Begeleiding – Volwassenen



* De behandelaren binnen de dikke lijnen zijn standaard betrokken, die binnen de gestippelde lijnen alleen zo nodig.

4.1 Patiënt

- Is verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan de patiënt zelf denkt dat het van belang is voor het ziekte- of zorgproces.
- Is mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen de patiënt en behandelaar is uitgewisseld.

4.2 Casemanager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het gehele zorgtraject voor de patiënt en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het gehele behandelproces.
- Ziet erop toe dat afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan worden vervuld door de internist metabole ziekten, een (gespecialiseerd) verpleegkundige of andere zorgverlener.

Internist Metabole Ziekten

- Is voor patiënten vanaf ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar.
- Indien geen internist metabole ziekten in het Universitair Medische Centrum aanwezig is, kan deze functie worden overgenomen door een arts metabole ziekten in samenwerking met een internist.
- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is er verantwoordelijk voor dat de bevindingen van andere behandelaren worden teruggekoppeld en indien nodig worden geïncorporeerd in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert minimaal één maal per jaar de eigen huisarts of AVG (arts verstandelijk gehandicapten) van de patiënt over de algehele gezondheid en het ziekteverloop. Indien van toepassing, wordt ook de internist in een streekziekenhuis minimaal één maal per jaar geïnformeerd over de algehele gezondheid en het ziekteverloop.
- Stelt de patiënt op de hoogte van beschikbare patiënteninformatie en de patiëntenvereniging.
 - Patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS).
 - Patiënteninformatie via de website van VKS (www.stofwisselingsziekten.nl) en via <http://nijmegencdg.nl/Dutch/patinfo.html>.
- EUROGLYCANET is een internationale patiëntenregistratie (observationale, anonieme, database) voor PMM2-CDG waarin de gegevens van patiënten met bewezen PMM2-CDG worden verzameld. Omdat het kan bijdragen aan een significante kennisvermeerdering is het aan te bevelen alle patiënten hierin te registreren. Indien er een expertise centrum in Nederland is vastgesteld, dan zal dit centrum, in overleg met de lokale behandelaar, eventueel de registratie op zich nemen.
- De internist is op de achtergrond betrokken bij (acute) opnames voor andere redenen dan PMM2-CDG, zodat hij over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PMM2-CDG kan adviseren. De internist wordt hierover op de hoogte gebracht door de arts die de patiënt heeft opgenomen of door de patiënt.

Poliklinische controles:

- Minstens één keer per jaar.
- Vaker bij toename van klachten of bij andere problemen.

De internist stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten aan van belang:

Neurologische problemen

- Problemen:
 - Axiale hypotonie en hyporeflexie.
 - Ataxie als gevolg van (olivoponto)cerebellaire hypoplasie.
 - Epilepsie en/of convulsies, meestal goed reagerend op anti-epileptica.
 - Progressieve (perifere) neuropathie, leidend tot spierzwakte en atrofie.
 - 'Stroke-like episodes' met hemiplegie, convulsies, coma en/of stupor, meestal herstel in dagen tot maanden, mogelijk uitgelokt door koorts, dehydratie en/of trauma.
- Methode:
 - Anamnese en lichamelijk onderzoek.
 - MRI cerebrum: globaal één keer per 4 jaar (cerebellaire atrofie, globale atrofie of hydrocefalie).
 - Bij verdenking neuropathie: globaal één keer per drie jaar EMG (vertraagde zenuwgeleiding).
- Beleid:
 - Controle bij neuroloog ter evaluatie, begeleiding en behandeling van neurologische problemen.
 - Bij 'stroke-like episodes': intraveneuze hydratatie ten tijde van episode en fysiotherapie voor bevorderen van herstel in revalidatiefase.

Motorische vaardigheden

- Problemen:
 - Ataxie en verminderd motorisch functioneren.
 - Atofie en spierzwakte als gevolg van neuropathie.
 - Soms dyskinesie en choreoathetose.
 - Vaak immobiliteit (niet zelfstandig lopen) en rolstoel afhankelijk.
- Methode:
 - Anamnese met betrekking tot bewegingsproblemen.
 - Algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek en observatie van de patiënt.
- Beleid:
 - Begeleiding door fysiotherapeut ter stimulering van de motorische ontwikkeling.
 - Begeleiding door revalidatie team (revalidatiearts/ergotherapeut) voor benodigde hulpmiddelen, voorzieningen en aanpassingen en ter stimulering van motorisch functioneren ondanks beperkingen en zorgen voor voorzieningen.
 - Begeleiding van ouders bij de omgang met de blijvende achterstand van hun kind, eventueel extra ondersteuning via maatschappelijk werk en/of psycholoog.

Cognitieve vaardigheden

- Problemen:
 - Verminderd cognitief functioneren, met gemiddeld IQ tussen 40 en 70.
 - Geen regressie van cognitieve functioneren, behoudens bij 'stroke-like episode'.
 - Vaak extrovert, vrolijk en erg sociaal karakter.
- Methode:
 - Anamnese van de patiënt en naasten.
 - Observatie van het gedrag van de patiënt.
- Beleid:
 - Begeleiding van patiënt door psycholoog en/of maatschappelijk werk.
 - Stimuleren van cognitieve functioneren, m.n. gericht op praktisch taken.
 - Aandacht voor ouders met betrekking tot blijvende achterstand van hun kind.

Taal- en spraakvaardigheden

- Problemen:
 - Verminderde taal- en spraakvaardigheid, in wisselende mate.
 - Dissociatie tussen begrip en expressie, met redelijk begrip van gesproken taal en vooral (uit)spraakproblemen, mede als gevolg van dyspraxie en dysarthrie.
- Methode:
 - Evaluatie van taal- en spraakvaardigheid (begrip en expressie) door logopedist.
- Beleid:
 - Begeleiding door logopedist op gebied van spraak, taal en orale motoriek.
 - Logopedist geeft adviezen met betrekking tot het stimuleren van de spraak door betrokkenen.

Voedingsproblemen

- Problemen:
 - Soms voedingsproblemen (vooral op kinderleeftijd).
 - Ondergewicht als gevolg van de voedingsproblemen.
 - Risico op 'protein-losing enteropathy'.
 - Risico op aspiratiepneumonie als gevolg van slikstoornissen.
- Methode:
 - Anamnese met betrekking tot voedingsproblemen en defecatie.
 - Lichamelijk onderzoek en meten van lengte en gewicht.
 - Minimaal 1x per jaar evaluatie bij diëtist, voor evaluatie van dieet (calorische intake en volwaardigheid van voeding).
- Beleid:
 - Begeleiding en voedingsadviezen door diëtist.
 - Bij voedingsproblemen met ondervoeding: Zo nodig voeding neus-maag sonde of gastrotomie (PEG) sonde (bij voorkeur geen chirurgische ingrepen ivm risico op hemostase en trombose).
 - Bij 'protein-losing enteropathy' met klinische consequenties: overwegen MCT dieet, albumine transfusie en/of diuretica.

Hart problemen

- Problemen:
 - Hypertrofische (of gedilateerde) cardiomyopathie.
 - Cardiale effusie, meestal zonder klinische verschijnselen en met spontaan herstel.
 - Passagère cardiale ischemie of cardiale tamponade.
- Methode:
 - Jaarlijks evaluatie bij cardioloog.
 - Echo cor ter evaluatie van cardiomyopathie en pericard effusie.
- Beleid:
 - Behandeling en begeleiding door cardioloog.
 - Fenestratie tussen pericard en pleura bij pericard vocht.
 - Bij pijn op de borst klachten snelle evaluatie van ischemie of tamponade.

Endocriene problemen

- Problemen:
 - Schildklier: Hypothyreoïdie met laag FT4, hoog TSH, laag TBG. Onderzoek wijst uit dat de betrouwbaarheid van deze metingen bij deze patiëntengroep verminderd is. In de meerderheid van de gevallen is de hypothyreoïdie klinisch niet relevant.
 - Geslachtskenmerken: Bij vrouwen uitblijvende puberteitsontwikkeling bij hypergonadotroop hypogonadisme, niet vruchtbaar, soms hyperprolactinemie. Bij mannen normale puberteitsontwikkeling, vaak met testiculaire atrofie.
 - Glucoseregulatie: Insuline resistentie en hyperinsulinemische hypoglycemie.
- Methode:
 - Globaal jaarlijks laboratorium controle van FT4 en TSH.
 - Bij verdenking stoornis in de glucoseregulatie aanvullend laboratorium onderzoek.
- Beleid:
 - Bij persistent verlaagd FT4 en verhoogd TSH in combinatie met klinische symptomen: suppletie met levothyroxine. Bij klinische euthyreodie is behandeling niet nodig.
 - Bij vrouwen overwegen hormoonvervangings therapie.

Oog problemen

- Problemen:
 - Structurele afwijkingen: retinitis pigmentosa, cataract, retina degeneratie.
 - Visusstoornissen: (progressieve) myopie.
 - Afwijkende oogmotiliteit: strabismus convergent, abnormale oogbewegingen.
 - Tijdelijke blindheid bij 'stroke-like' episode.
- Methode:
 - Oogheekundige controle, naar zowel structurele afwijkingen als motiliteit stoornissen, door de oogarts (globaal één keer per jaar).
- Beleid:
 - Correctie van oogheekundige afwijkingen door oogarts:
 - Optimaliseren visus bij refractieafwijking.

Bloedstolling

Verhoogde bloedingsneiging

- Problemen:
 - Risico op verhoogde bloedingsneiging als gevolg van verminderd factor IV, IX, XI.
- Methode:
 - Globaal jaarlijks controleren coagulopathie door middel van laboratorium onderzoek.
- Beleid:
 - Pre-operatief controleren op stollingstoornissen.
 - Bij stollingsstoornis en/of bloeding (per-operatief) corrigeren met behulp van fresh frozen plasma.
 - Zo nodig evaluatie en begeleiding door hematoloog.

Trombose risico

- Problemen:
 - Risico op trombose als gevolg van verminderd AT III, proteïne C en S, vooral bij immobiliteit (rolstoelafhankelijk).

- **Beleid:**
 - Aandacht voor risico op trombose:
 - Zo veel mogelijk vermijden van immobiliteit (graag actieve en passieve bewegingstherapie).
 - Betrokkenen inlichten over risico op en herkennen van trombose.
 - Bij aanwijzing voor (diep veneuze) trombose:
 - Zo snel mogelijk diagnosticeren en behandelen.
 - Zo nodig evaluatie en begeleiding door hematoloog.

Oedeem

- **Problemen:**
 - Risico op oedeemvorming als gevolg van hypoalbuminemie, nefrotische syndroom en/of protein losing enteropathy en als gevolg van cardiomyopathie.
 - Risico op niet perifeer oedeem, cardiale effusie, ascites, pleurale effusie en/of anasarca.
 - Oedeemvorming kan progressief zijn en leiden tot cardiale decompensatie en respiratoire dysfunctie.
- **Methode:**
 - Anamnese met betrekking tot klinische symptomen.
 - Lichamelijk onderzoek naar oedeemvorming en tekenen van decompensatie.
 - Laboratorium onderzoek naar hypoalbuminemie.
 - Zo nodig evaluatie cardiale decompensatie door middel van echo cor.
- **Beleid:**
 - Bij persisterend en/of ernstig oedeem overwegen albumine infusie en diuretica.
 - Fenestratie tussen pericard en peritoneum of eventueel bij pleura bij pericard vocht.
 - Wekelijks Octreotide (s.c. door insuflon) bij protein losing enteropathie.

Skelet problemen

- **Problemen:**
 - Osteopenie, met een verhoogd fractuur risico.
 - Contracturen van de gewrichten, waardoor verminderde bewegelijkheid.
 - Skeletdeformaties: scoliose, kyfose, pectus carinatum.
 - Zelden skeletdysplasie of dysostose multiplex fenotype.
- **Methode:**
 - DEXA-scan ter evaluatie van de botdichtheid: globaal één keer per 2 jaar.
 - X-wervelkolom ter evaluatie van deformaties.
- **Beleid:**
 - Behandeling van osteopenie door optimaliseren vitamine D en calcium en eventueel bisfosfonaten.
 - Fysiotherapie ter preventie van contracturen en stimuleren mobiliteit.
 - Orthopedische behandeling, waaronder corrigerende orthesen en indien nodig operatieve correctie.
 - Adequate hulpmiddelen en aanpassingen, zoals rolstoel en transferapparatuur, door ergotherapeut.

Psychiatrische problemen

- **Problemen:**
 - Angststoornis.
- **Methode:**
 - Anamnese met betrekking tot angstklachten.

- **Beleid:**
 - Begeleiding door psycholoog.
 - Bij ernstige angststoornis verdere evaluatie en behandeling via psychiater.

Laboratorium onderzoek

- **Methode:**
 - Bloedbeeld: hemoglobine, leukocyten, trombocyten.
 - Lever: enzymen (ALAT, AF, GGT), albumine, stolling.
 - Nier: kreatinine.
 - Spieren: CK (indien normaal niet herhalen).
 - Elektrolyten en bloedgas.
 - Metabolisme: glucose en lactaat.
 - Stolling (op indicatie): APT, factor IX en XI, antitrombine III, proteïne C en S.
 - Endocrien: TSH en FT4; ACTH en cortisol (indien normaal niet herhalen); groeihormoon, IGF-1 en LH/FSH (op indicatie).
 - Urine: proteïnurie.
 - Skeletstatus: vitamine D, Calcium. fosfaat en PTH.
- **Controles:**
 - Globaal één keer per jaar, vaker op indicatie.
- **Beleid:**
 - Uitslagen van laboratorium onderzoek worden, tenzij anders afgesproken, binnen drie weken besproken met de patiënt en/of ouders.

Zelfstandigheid

- **Doelstelling:**
 - Patiënt zo zelfstandig mogelijk laten functioneren.
- **Methode:**
 - Intensieve training in zelfredzaamheid, praktisch functioneren en dagbesteding.
 - Zo nodig dagelijkse begeleiding vanuit woonvorm of andere hulpverleningsinstantie.
- **Doorverwijzing:**
 - Indien extra begeleiding voor ouders en/of de patiënt gewenst is doorverwijzing naar psycholoog of maatschappelijk werker.

Hulpmiddelen

- **Problemen:**
 - Behoeft aan hulpmiddelen en aanpassingen in verband met:
 - Achterstand in functioneren op motorisch, cognitief en taal/spraak gebied.
 - Fysieke beperkingen als gevolg van complicaties en neurologische problemen.
- **Methode:**
 - Evaluatie van behoefte aan hulpmiddelen en aanpassingen op basis van huidige functioneren en beperkingen.
- **Beleid:**
 - Minimaal één keer per jaar op controle bij revalidatiearts.
 - Aansturing van revalidatieteam (ergotherapeut, fysiotherapeut, maatschappelijk werk, psycholoog, instrumentenmaker) door revalidatiearts.
 - Stimuleren van huidige functioneren en minimaliseren van beperkingen.

Sociale situatie

- Methode:
 - Anamnese van de patiënt en/of naasten ten aanzien van problemen in het dagelijks leven of binnen het gezin.
 - Tijdens poliklinische controle aandacht besteden aan zaken waar een patiënt met PMM2-CDG en/of naasten tegen aan kunnen lopen, zoals: opleiding, werk en vrije tijd, opvoeding, omgang met een chronische ziekte, problemen binnen gezin of familie, voorlichting geven aan derden en voorbereidingen voor vakanties.
- Beleid:
 - Patiënt en/of betrokkenen attenderen van de op tips en adviezen vanuit VKS.
- Doorverwijzing:
 - Bij behoefte aan extra steun of begeleiding doorverwijzen naar de huisarts, maatschappelijk werk of de psycholoog voor ondersteuning.

4.3 Vaste medebehandelaren: neuroloog

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - 1x per jaar controle bij neuroloog, vaker op indicatie.
 - Evaluatie van neurologische complicaties door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek.
 - MRI-cerebrum: globaal één keer per 4 jaar.
 - EMG: op indicatie.
- Beleid:
 - Bij epilepsie: anti-epileptica.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.4 Vaste medebehandelaren: fysiotherapeut

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Beleid:
 - Standaard begeleiding ter stimulering van motorische vaardigheden, het verbeteren van spierkracht en uithoudingsvermogen en het behouden van mobiliteit.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.5 Vaste medebehandelaren: psycholoog

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Testen van cognitieve functioneren (waaronder IQ test).
- Beleid:
 - Geven van adviezen ten aanzien van opleiding en arbeidsmogelijkheden.
 - Begeleiden van ouders in de omgang met de ziekte van hun kind en de prognose.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.6 Vaste medebehandelaren: logopedist

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.

- Methode:
 - Beoordelen van taal- en spraakvaardigheden en slikfunctie.
- Beleid:
 - Ondersteunen en stimuleren van spraak-taal vaardigheid, eventueel met behulp van hulpmiddelen (zoals gebarentaal en/of spraakcomputer).
 - Adviezen met betrekking tot voeding (waaronder manier van aanbieden en consistentie).
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.7 Vaste medebehandelaren: diëtist

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Standaard begeleiding door de diëtist, intensievere begeleiding bij voedingsproblemen, groeiachterstand en/of voedingsdeficiënties.
- Beleid:
 - Nastreven van voldoende calorische intake, aanpassen van dieet bij onvoldoende calorische intake en/of groeiachterstand.
 - Nastreven van een volwaardig dieet, zo nodig aanpassen van dieet door dieetadviezen en/of suppletie van voedingsmiddelen bij onvolwaardig dieet.
 - Geven van informatie en adviezen met betrekking tot (toediening van) sondevoeding bij ernstige voedingsproblemen.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.8 Vaste medebehandelaren: cardioloog

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Globaal één keer per jaar controle bij cardioloog, vaker op indicatie.
 - Evaluatie van cardiale complicaties door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en echo cor.
- Beleid:
 - Bij cardiomyopathie zo nodig diuretica, albumine infusie, corticosteroïden.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.9 Vaste medebehandelaren: oogarts

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode:
 - Controle van gezichtsvermogen en oogbewegingen.
 - Controle op retina-afwijkingen en cataract.
- Beleid:
 - Adviseren over en voorschrijven van optische hulpmiddelen bij refractie afwijkingen.
 - Operatieve correctie bij (persisterende) strabismus.
 - Operatieve correctie bij ernstige cataract.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.10 Vaste medebehandelaren: revalidatie team

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over PMM2-CDG en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.

- Methode:
 - Globaal één keer per jaar evaluatie door revalidatie arts.
 - Verder evaluatie door het revalidatie team worden aangestuurd door de revalidatiearts.
- Beleid:
 - Evalueren van functioneren en beperkingen (ergotherapeut).
 - Stimuleren van functioneren en leren omgaan met beperkingen (ergotherapeut en fysiotherapeut).
 - Adviseren met betrekking tot benodigde aanpassingen en hulpmiddelenrolstoel (ergotherapeut).
 - Begeleiden en ondersteuning van patiënt en/of naasten op gebied van praktische zaken (maatschappelijk werk).
 - Begeleiding en ondersteuning van ouders op gebied van omgang met de ziekte en psychosociale problemen (psycholoog).
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.

4.11 Overige betrokken zorgverleners

Huisarts of Arts Verstandelijk Gehandicapten (AVG)

- De behandeling van PMM2-CDG vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De huisarts of AVG biedt ondersteuning bij klachten die niet gerelateerd zijn aan PMM2-CDG en bij de eerste beoordeling bij acute problemen (ziek zijn, infecties, verdenking trombose).
- De huisarts of AVG wordt jaarlijks op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PMM2-CDG door de internist.
- De huisarts of AVG kan informatie inwinnen bij de internist als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met PMM2-CDG.

Internist in een niet academisch ziekenhuis

- De behandeling van PMM2-CDG vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- Er kan worden gekozen voor contact met een internist in een niet academisch ziekenhuis voor begeleiding en behandeling van:
 - Acute situatie en klachten die niet gerelateerd zijn aan PMM2-CDG.
 - Acute situatie die gerelateerd zijn aan PMM2-CDG. Behandeling vindt dan plaats in overleg met de behandelend internist metabole ziekten.
- Indien is gekozen voor contact met een internist in een niet academisch ziekenhuis dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De hoofdbehandelaar informeert de algemeen internist over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand.
 - De hoofdbehandelaar zorgt voor een jaarlijkse overdracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PMM2-CDG.
 - De hoofdbehandelaar zorgt ervoor dat de algemeen internist op de hoogte is van het actueel noodprotocol.
 - De algemeen internist stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een ander specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen, wordt hij hierover door de betreffende arts of door de patiënt op de hoogte gesteld.
- De internist metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PMM2-CDG.
- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de internist.

Verpleegkundige

- Verpleegkundigen zijn betrokken bij:
 - De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens klinische opname.
 - Verpleeg-technische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of katheter.
 - Verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van medicatie.
 - Begeleiden van patiënten, zoals bij de omgang van de patiënt met ziekte en behandeling en het bevorderen of aanleren van zelfredzaamheid.

Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven en zelfzorg medicijnen aan de patiënt. Hierbij heeft hij aandacht voor mogelijke interacties, bijwerkingen en contra-indicaties.
- De apotheker adviseert de patiënt over de wijze van gebruik van het medicijn en de bijwerkingen.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

5 Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad wordt gebruikt om de beste zorg te leveren. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten, die hoofdbehandelaar is.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar voor spoedeisende problemen die gerelateerd zijn aan PMM2-CDG, eventueel via de dienstdoend algemeen kinderarts.
- De leden van het multidisciplinaire behandelteam zijn aanwezig in of beschikbaar voor het Universitair Medisch Centrum.

De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:

- Arts Metabole Ziekten
- (Kinder)Cardioloog
- Diëtist
- (Kinder)Neuroloog
- (Kinder)Fysiotherapeut
- (Kinder)Psycholoog
- Logopedist
- Oogarts
- Revalidatiearts

De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:

- (Kinder)Endocrinoloog
 - Cardioloog
 - (Kinder)Nefroloog
 - (Kinder)Infectioloog
 - (Kinder)Hematoloog
 - Maatschappelijk werk
 - Psychiater
 - Klinisch geneticus
 - Orthopeed
- De medebehandelaren binnen het behandelteam worden goed geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten en rapporteren actief terug aan deze hoofdbehandelaar.
 - Er is een schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de kinderarts metabole ziekten en internist metabole ziekten voor optimale overdracht tijdens de transitie van kinderarts naar internist.
 - Er is zo nodig schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de hoofdbehandelaar en de huisarts over de huidige situatie van de patiënt.
 - Uw bespreekt met de patiënt en/of ouders op welke termijn de uitslagen van het onderzoek bekend zijn en worden verteld. In sommige gevallen kunnen u met de patiënt en/of ouders afspreken om alleen bij een afwijkende uitslag dit door te geven.
 - In opdracht van VKS wordt dit zorgpad iedere drie tot vijf jaar herzien zodat de beschreven zorg aan de nieuwste inzichten voldoet.

6 PMM2-CDG (CDG I a) – Latest Evidence

This part of the document will be changed in the first revision, in which the level of evidence will be displayed throughout this care pathway.

Congenital Disorder of Glycosylation: PMM 2-CDG (CDG 1a)

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a rapidly enlarging group of (neuro)metabolic disorders. PMM2-CDG (CDG 1a), the most frequent CDG subtype, is due to a deficiency of PMM2 (EC 5.4.2.28). Phosphomannomutase (PMM) catalyzes the second committed step in the synthesis of GDP-mannose by conversion of mannose-6-phosphate to mannose-1-phosphate. Deficiency of PMM leads to an early disruption of N-glycan assembly of glycoprotein causing hypoglycosylation and hence deficiency and/or dysfunction of numerous glycoproteins, including serum proteins, lysosomal enzymes and membrane glycoproteins.^{4,5}

The incidence is estimated at 1:20.000 - 1:80.000.^{4,6,7} PMM2-CDG is inherited as an autosomal recessive trait. The gene for phosphomannomutase 2 (PMM2) is located at chromosome 16p13.^{4,8,9}

Clinical features

PMM2-CDG is a multisystem disorder with highly variable phenotype. The combination and severity of different signs and symptoms can vary widely, even between monozygotic symptoms.^{5,8}

Clinical presentation comprises three main features: moderate to severe neurologic disease, more or less typical dysmorphism and variable involvement of different organs.

The nervous system is affected in all patients and most other organs are involved in a variable way.^{4,10}

The typical clinical course has been divided into an infantile multisystem stage, a childhood ataxia-mental retardation stage and adult hypogonadal-stable disability stage.^{9,11}

Furthermore CDG 1a could be divided into two subtypes: a neurologic form with psychomotor retardation, ataxia, strabismus and neonatal hypotonia and a multivisceral form with neurological and extraneurological manifestations including liver, cardiac, renal or gastro-intestinal involvement.¹² The purely neurologic form is generally not fatal, whereas the mortality of patients with the multivisceral form is as high as 20%. Lethality, generally in the first years of life, is often due to multi-organ failure, infantile catastrophic phase, or severe infection.

Infantile multisystem stage

Most patients are born at term after an uneventful pregnancy with a normal birth weight.

Dysmorphic features can be present at birth, including esotropia abnormal subcutaneous fat distribution (fat pads, peau d'orange), inverted nipples and large (dysplastic) ears.^{5,10}

Infants often show axial hypotonia, hyporeflexia and developmental delay. Ataxia can occur as result of cerebellar atrophy. Seizures may occur as early as the second year, but are usually responsive to antiepileptic drugs⁹.

Feeding problems, frequent vomiting, diarrhea and subsequently failure to thrive are common and may require gastrotomy or nasogastric tube feeding.^{4,8,9}

Cardiac disorders, such as cardiac effusion and cardiomyopathy can arise. Liver involvement consists of hepatomegaly and increased transaminases. Kidneys may be enlarged and microcysts and increased cortical echogenicity can be seen at renal ultrasound. Nephrotic syndrome has been reported.^{5,9}

Albumin and coagulation factors are often decreased leading to edema and coagulopathy respectively. Hypothyroidism is sometimes found through newborn screening⁸.

Osteopenia is common and remains throughout life⁹.

Infantile catastrophic phase often comprising hypoalbuminemia, anasarca, respiratory distress and even heart failure may be provoked by infections⁹. Pericardial fluid accumulation, generalized edema and ascites has been observed in young children, with a risk of life-threatening extra

vascular fluid accumulation⁵. About 20% of the patients die in the first years of life, particularly those with the visceral form⁸.

Childhood ataxia-intellectual disability stage

Children have a more static course characterized by hypotonia and ataxia. Motor and speech development is invariably and often severely impaired. The mental retardation is variable, with an IQ typically between 40 and 70. The children are usually extrovert and cheerful. Stroke-like episodes leading to stupor, coma, convulsions and hemiplegia are sometimes associated with fever, seizure, dehydration or trauma and often recovery occurs in days to weeks or months.^{5,8,9} Ischemic processes and edema with subsequent focal necrosis are possibly related to these episodes⁹. Seizures are usually responsive to anti-epileptic drugs⁹. Retinitis pigmentosa, myopia and cataract may occur in these children¹³.

Adult stable disability stage

The condition appears to be static in adults, without regression. Patients usually have moderate mental retardation. Neurologic symptoms include ataxia due to cerebellar hypoplasia and peripheral neuropathy causing progressive muscle atrophy and weakness, especially of the lower extremities. Skeletal deformities like kyphosis, scoliosis and pectus excavatum occur as a consequence of muscle atrophy. Hepatomegaly stabilizes or disappears and renal function is preserved. Retinitis pigmentosa is predominantly seen in older patients. Central vision may be preserved, transient.⁵ Deep venous thrombosis has been reported in adults, especially in case of prolonged immobilization, dehydration and/or infection. Female patients have signs of hypogonadism, whereas male patients appear to have a normal puberty with sometimes testicular atrophy. Adults with PMM2-CDG have not been reported to reproduce.^{5,8,9} Adults are generally socially functioning but can seldom function independently and are often wheelchair-bound.⁸

Diagnosis

PMM deficiency should be considered in any child or adult with unexplained psychomotor retardation, especially if this is accompanied by suggestive features such as unusual subcutaneous fat distribution, retracted nipples, feeding problems, failure to thrive and coagulation abnormalities. A clinical suspicion can be substantiated by isoelectric focusing (IEF) of serum transferrin. The diagnosis is confirmed by finding decreased PMM activity in leucocytes of fibroblasts. This diagnosis should be completed by mutational analysis of the PMM2 gene.⁸ The most prevalent mutation is the R141H substitution in a compound heterozygote form.^{5,10} Prenatal testing should only be offered to families with documented PMM deficiency and mutations in PMM2.⁴

For the functional assessment of patients with PMM2-CDG the Nijmegen pediatric CDG rating scale can be used.²

Treatment

At present no efficient treatment is available for patients with PMM2-CDG. Despite the promising finding that adding mannose to patients' fibroblasts corrected deficient mannose incorporations, neither oral nor IV mannose supplementation had been proven to be beneficial.^{4,5}

Management of patients with PMM2-CDG consists of symptom control and treatment of complications.^{5,9}

In case of failure to thrive in infants and children nasogastric or gastrostomy tube feeding might be required, in addition to consultation with a dietician and speech therapist.

Motor, cognitive and speech development should be stimulated by occupational therapy, physical therapy and speech therapy. While parents may need counselling and support concerning the widening gap in development between children with PMM2-CDG and unaffected children.

Supplementation of levothyroxin should be reserved for patients with (repeated) elevated TSH and low free thyroxin measured by equilibrium dialysis.

Stroke-like episodes requires supportive therapy, including hydration by IV and physical therapy during the recovery phase.

'Infantile catastrophic phase' may sometimes respond to aggressive albumin replacement and lasix.

Especially before and during surgery, coagulopathy should be acknowledged, enabling infusion of fresh frozen plasma when necessary. In addition care givers should be taught the signs of deep venous thrombosis. A prophylaxis with low doses of aspirin can be proposed to PMM2-CDG (CDG Ia) patients after a first arterial thrombosis (but not in absence of vascular complication)¹⁴.

Operative correction of strabismus is often performed early in life. While orthopedic surgery may be required later in life for thorax shortening, scoliosis and kyphosis.

Osteopenia does not appear to be a significant increased risk of factor⁹. Still sometimes the use of bisphosphonates for osteopenia can be considered¹⁵.

6.1 Reference List

1. Lefeber DJ, Morava E, Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:849-852.
2. Achouitar S, Mohamed M, Gardeitchik T, Wortmann SB, Sykut-Cegielska J, Ensenauer R, et al. Nijmegen paediatric CDG rating scale: a novel tool to assess disease progression. *J Inherit Metab Dis.* 2011.
3. Truin G, Guillard M, Lefeber DJ, Sykut-Cegielska J, Adamowicz M, Hoppenreijns E, et al. Pericardial and abdominal fluid accumulation in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Mol Genet Metab.* 2008;94:481-484.
4. Jaeken J. Congenital Disorders of Glycosylation. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.* 4th revised ed. Wurzburg, Germany: Springer; 2006. 523-530.
5. Grunewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:827-834.
6. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet.* 2000;8:367-371.
7. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, Erlandson A, Freeze H, Imtiaz F, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000;16:386-394.
8. Jaeken J, Matthijs G, Carchon H, van Schaftingen E. Defects of N-glycans Synthesis. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A, editors. *Scriver's Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases Online. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases* ed. New York : McGraw-Hill; 2011.
9. Sparks SE, Krasnewich DM. PMM2- CDG (CDG-1a). In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993.
10. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1214:190-198.

11. Hagberg BA, Blennow G, Kristiansson B, Stibler H. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: peculiar group of new disorders. *Pediatr Neurol.* 1993;9:255-262.
12. de LP, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet.* 2001;38:14-19.
13. Morava E, Wosik HN, Sykut-Cegielska J, Adamowicz M, Guillard M, Wevers RA, et al. Ophthalmological abnormalities in children with congenital disorders of glycosylation type I. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:350-354.
14. Arnoux JB, Boddaert N, Valayannopoulos V, Romano S, Bahi-Buisson N, Desguerre I, et al. Risk assessment of acute vascular events in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Mol Genet Metab.* 2008;93:444-449.
15. Jaeken J. Komrower Lecture. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's all in it! *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:99-118.

7 Consensus zorgpad PMM 2 - CDG (CDG 1a)

Er werd consensus bereikt over dit zorgpad door de afdelingen metabole ziekten van de volgende Universitaire Medische Centra:

Datum: 16 Maart 2012

Kinderartsen:

- Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

8 Disclaimer

De informatie in dit zorgpad is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld.

In dit zorgpad is op basis van de huidige kennis de optimale begeleiding en behandeling vastgesteld. Dankzij wetenschappelijk onderzoek zullen steeds nieuwe inzichten worden ontdekt. De informatie in dit zorgpad kan dus verouderen en daarom wordt dit zorgpad, in opdracht van VKS, iedere 3 tot 5 jaar aangepast aan de meest recente inzichten.

Dit zorgpad is een afspraak tussen behandelaren en patiënten over hoe de optimale zorg bij PMM2-CDG eruit moet zien. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om in overleg bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Naast deze artsenversie bestaat een patiëntenversie van dit zorgpad.

De geboden informatie kan niet worden beschouwd als vervanging van een consult of een behandeling bij een arts.



