

## Retningslinjer for oppstart behandling av Beta-ketotiolasedefekt med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23075971/23075972/23075969/23075960 evt. 23070000, calling 22791/26923/22753

Etter kl 16: Vakthavende barnelege OUS RH: Tlf: 23070000, calling 26870

### **Vakthavende barnelege koordinerer innleggelse av den nyfødte innen 24 timer. Ta blod og urinprøve:**

P-Glukose, Hb, CRP, Hvite, diff, trc, syre/base, laktat, elektrolytter, kreatinin, ammoniakk, urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket "gjentatt screening" sendes Nyfødtscreeningen OUS RH.

Sende prøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet. Plasma acylcarnitiner, plasma aminosyrer, s-carnitin (fri og total), urin til metabolsk screening (organiske syrer og aminosyrer). Det er viktig at blodprøver, og helst urinprøve, tas før behandlingsstart. Kontakt laboratoriet hvis behov for rask analyse., 23071048.

**Ved risiko for død**/hvis tvil om alle prøver er tatt: Frys: 0,5 ml EDTA plasma, 0,5 ml serum, 0,5-2 ml EDTA full blod for DNA, 5-10 ml urin. Fibroblastkultur (kan tas post mortem).

### **OPPSTART BEHANDLING:** *Generelt: Unngå faste! (måltid hver 3.time )*

#### **Asymptomatisk nyfødt:**

- Fortsette morsmelk/ morsmelkserstatning hver 3. time (unngå faste) inntil avklaring av diagnose.

#### **Symptomatisk nyfødt (svært sjeldent debut som nyfødt; slapphet, oppkast, metabolsk acidose):**

- Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg inntil videre!)
- Start SOS regime med glukosepolymer hver 2-3 time po, evt sonde (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg).
- Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Gi iv glukose 15 %, 150ml/kg (90kcal/kg). Evt insulin 0.05-0.1IE/kg/time ved høyt blodsukker, holde blodsukker 6-10mmol/l.
- Carnitin 50mg/kg x4 i.v
- Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 36-48 timer.

## Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Beta-ketotiolase defekt med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

**Stikkord:** Mitokondrielt acetoacetyl-CoA thiolasedefekt, 2-alpha-methyl-3-hydroxybutyricacidemia, 3-alpha-ketothiolasedefekt, 3-alpha-oxothiolasedefekt, MAT-defekt, T2 defekt

<http://omim.org/entry/203750>

**Sykdomsgruppe:** Defekt i nedbrytning av aminosyrer som gir organisk aciduri: defekt i metabolismen av ketonlegemer og i isoleucin-nedbrytningen.

### Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av C5:1. Noen pasienter med milde mutasjoner kan ha normale verdier; dvs det er mulighet for enkelte falsk negative tester.

### Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden Beta-ketothiolase-defekt etter påvist avvikende analyseresultat i screeningprøven eller ved kjent forekomst i familien. Protokollen skal sikre enhetlig diagnostisk utredning, behandling og oppfølging av pasientgruppen.

### Forekomst og hereditet:

- Incidens: < 1:100.000
- Beta-ketothiolase defekt er en autosomt recessiv tilstand, dvs. 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

### Etiologi og patogenese

- Beta-ketotiolasedefekt skyldes en defekt i det mitokondrielle enzymet acetoacetyl-CoA thiolase. Tilstanden medfører svikt i nedbrytningsveien av aminosyren isoleucin. Enzymet har også en viktig rolle i metabolismen av ketonlegemer i leveren (med

acetoacetyl som substrat). Redusert/manglende funksjon av enzymet resulterer i opphopning av toksiske intermediære metabolitter og ketoacidose.

- Det mitokondrielle enzymet acetyl-CoA acetyltransferase er genproduktet til *ACAT1* som har 12 exoner, og er lokalisert til kromosom 11q

### **Sykehistorie og forløp**

- Beta-ketothiolasedefekt debuterer sjeldent i nyfødtp perioden. Vanligste sykdomsdebut er fra 6mnd til 2 års alder med akutt metabolsk dekompenisering med ketoacidose/ketonuri i forbindelse med infeksjonssykdom og langvarig faste.
- Symptomene er kompensatorisk tachypne, oppkast, dehydrering og deretter redusert bevissthet/koma. Noen få kan ha kramper. Blodsukker, laktat og ammoniakk er oftest normale, men hypo- eller hyperglykemi og lett økt ammoniakk kan ses. Andre funn inkluderer kardiomyopati, nøytropeni og vekstretardasjon
- Tilstanden er svært heterogen; de fleste blir friske etter en akutt metabolsk krise, men noen utvikler ataksi/dystoni (basalganglieskade) og mental retardasjon. Faren for akutte metabolske kriser avtar etter ti års alder. Etter etablert diagnose og med bruk av SOS regime ved akutt sykdom er risikoen for alvorlig metabolsk dekompenisering beskjedent.

### **Bekreftelse av diagnosen Beta-ketothiolasedefekt:**

- Bekreftelse av diagnosen får man ved undersøkelse av organiske syrer i urin og acylcarnitiner i plasma, men noen pasienter med milde mutasjoner kan ha normale funn i fredelig fase. Man bør gå videre med enzymanalyse eller mutasjonsanalyse i fibroblaster hvis screeningprøven gav mistanke men oppfølgende prøver er normale. Dette gjøres for eksempel hos Dr. Jörn Oliver Sass, Labor für Klinische Biochemie & Stoffwechsel, Universitätsklinikum Freiburg, se: <http://www.uniklinik-freiburg.de/kinderklinik/live/labor.html>
- Organiske syrer er vanligvis ferdige 2 dager etter at prøven er mottatt. Hvis pasienten er alvorlig syk, kan det gjøres på dagen. Aminosyrer og acylcarnitiner kan gjøres

tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket Tlf: 23071048.

- Nyfødtscreeningen ved Rikshospitalet ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kontrollfeltet skriver "gjentatt screening". Sendes på vanlig måte. Nyfødtscreeningen er forpliktet til å føre diagnose og oppfølgingsregister og er da helt avhengig av skriftlig tilbakemelding med resultat av etiologisk utredning og opplysninger om iverksatt behandling. Skjema til dette formål kan lastes fra Nyfødtscreeningen nettside.

#### **Differensialdiagnoser:**

- 2-metyl 3-hydroksybuturyl- CoA dehydrogenasedefekt

#### **Langsiktig behandling ved etablert diagnose:**

- **Diett:** Behandlingen av tilstanden er lett restriksjon av proteiner i dietten (i størrelsesorden 1.5g-2,9g/kg) og unngå svært fettrik eller ketogen diett. Det klart viktigste er SOS regime med gluosepolymer ved akutt sykdom.
- **Vitaminer, kofaktorer og carnitin:** Ikke rutinemessig tilskudd av carnitin i frisk fase, kun dersom nivåer er lave (<15µM)
- **SOS regime:** Det er risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer, oppstart SOS regime, f.eks Energy Resource hver 2.-3 time ([glukosepolymer](#)). Hvis oppkast/ alvorlig syk gis iv glukose 12-15 % med elektrolytter. Ikke fett eller protein initialt, men introdusere forsiktig protein 0.5g/kg/ d etter 36-48 timer. Disse barna blir lett dehydrerte; rikelig basalt væskeinntak hos barna fremmer metabolsk kontroll. Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som "kritisk informasjon" i journal og som foreldre har papirversjon av. Man bør være liberal med antibiotikabehandling (pas kan ha nøyтроpeni og være mer utsatt for infeksjoner). Carnitin tilskudd kan være aktuelt med metabolsk krise som trenger innleggelse (100mg/kg:3 doser po eller 200mg/kg:4 doser iv).

**Spesielle forhold som må følges opp:** Det er ingen spesielle forhold som må følges opp forutsatt god metabolsk kontroll og normal utvikling. Carnitin måles 2x årlig de første årene, senere årlig.

**Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling:** Ved positivt screeningsvar (evt etablert diagnose) blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges. De fleste pasientene kan følges opp og legges inn ved akutt sykdom ved lokalt sykehus. OUS (Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet) kan kontaktes ved behov.

### **Prognose**

Ved adekvat og tidlig behandling vil de aller fleste få normal vekst og utvikling. Noen kan pasienter bli alvorlig psykomotorisk forsinket hvis de får den første metabolske krise før diagnosen er bekreftet og behandling iverksatt. Etter at diagnosen er etablert og SOS regime ved akutt sykdom er etablert, er videre risiko beskjedent.

### **ICD-10**

E71.1 Andre forstyrrelser i metabolismen av grenede aminosyrer

### **Referanser og lenker:**

- (1) Anbefalinger vedrørende utvidet nyfødtscreening og screening av gravide for alloimmun trombocytopeni hos fosteret/nyfødte. Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet mai 2008. IS-1689
- (2) Zschocke J., Hoffmann G.F., Vademecum Metabolicum, Diagnosis and Treatment of IEM. 3rd edition. ISBN 978-3-7945-2816-5.

- (3) Saudubray, van den Berghe. Inborn Metabolic Diseases. 5th Edition  
2011.