

## Retningslinjer for oppstart behandling av Multippel karboksylasedefekt 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, ammoniakk, urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket "gjentatt screening" sendes Nyfødtscreeningen - OUS.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet. Plasma acylkarnitiner, plasma aminosyrer, s-carnitin (fri og total), urin til metabolsk screening (organiske syrer og aminosyrer), laktat/pyruvat + biotinidase i serum. 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: Unngå faste! (måltid hver 3.time).**

#### **Asymptomatisk nyfødt:**

- Fortsette morsmelk/morsmelkerstatning hver 3.time. Unngå faste.
- Start Biotin 10 mg x1

#### **Symptomatisk nyfødt (slapphet, oppkast, metabolsk acidose eller ammoniakk >100)**

\_Stopp morsmelk/morsmelkerstatning initialt (mor må pumpe seg!)

- Start SOS regime med glukosepolymer po (Energy Recource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg) Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 36-48 timer.
- Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv glukose 15% med elektrolytter, 150ml/kg (90kcal/kg) + Intralipid/linoleic 2g/kg (=18 kcal/kg). Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn. Evt insulin 0.05-0.1IE/kg/time ved høyt blodsukker, holde blodsukker 6-10mmol/l. Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 36-48 timer.
- Start Biotin 10 mg x2/døgn, evt øke dose til 20-40 mg x 2.

## Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Multippel karboksylasedefekt med utgangspunkt i et positivt screeningfunn

**Stikkord:** Multippel carboksylosedefekt; Holokarboksyylase syntasedefekt

<http://omim.org/entry/253270>

**Sykdomsgruppe:** Organisk aciduri /defekt i nedbrytningen av organiske syrer

### Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av propionylcarnitin C3 (C5-OH).

### Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden 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

- Insidens: < 1:100.000
- Multippel karboksylasemangel er en autosomalt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

### Etiologi og patogenese:

- Det er to medfødte tilstander som fører til defekter i omsetning av vitaminet biotin: 1) redusert funksjon av enzymet holokarboxylase syntase som katalyserer inkorporeringen av biotin i fire biotin-avhengige karboksylaser og 2) biotinidase defekt som skyldes at biotin ikke resirkuleres fra brukte enzymer og ikke frigjøres fra diett som normalt og nivåene av biotin blir derfor for lave for ny produksjon av aktivt enzym.
- Begge tilstandene gir redusert effekt av de 4 biotin avhengige karboxylaser som spiller en viktig rolle i glukoneogenesen, fettsyre syntese og i nedbrytning av flere aminosyrer (omfatter acetyl-CoA carboksyylase, pyruvat carboksyylase, propionyl-CoA carboksyylase og 3-

methylcrotonyl CoA-carboksylase). Redusert effekt av karboksylasene gir redusert effekt av alle 4 enzymer som medfører til opphopning av toksiske intermediater inkludert laktat, metabolsk acidose og mild til moderat hyperammonemi.

- Mer enn 35 forskjellige mutasjoner er rapportert (HLCS genet). De fleste fører til at enzymet får redusert affinitet for biotin
- Biotinidase defekt er beskrevet i en egen behandlingsprotokoll, i det følgende beskrives derfor kun holokarboksylase syntasedefekt.

### **Sykehistorie og forløp**

- Barn med multippel karboksylasemangel er friske ved fødsel, men om lag halvparten debuterer i nyfødtp perioden med metabolsk ketoacidose/lactacidose og ledsagende tachypne/Kussmaulsk respirasjon samt nevrologiske symptomer (hypotoni, slapphet, oppkast) som ubehandlet progredierer til koma. Hissig eksemliknende/erytematøst utslett og hårforandringer (inkludert alopeci) er hyppig forekommende. Debutalder helt til 8 års alder er beskrevet.
- Sykdommen responderer vanligvis raskt på behandling med biotin inkludert effekt på hudutslett og hårtap. Akutte metabolske kriser er sjeldent når pasienten står på behandling. Infeksjoner, oppkast og lengre fasteperioder kan lede til metabolsk dekompenisering hos pasienter med partiell biotinrespons. Noen pasienter med mildere defekter kan presenteres med forsinket psykomotorisk utvikling, hårtap og eksemliknende utslett.

### **Bekreftelse av diagnosen**

- Bekreftelse av diagnosen får man ved undersøkelse av bestemmelse av organiske syrer i urin, biotinidase i blodspot/plasma og typiske acylkarnitiner i plasma. Karboksylasene kan måles i fibroblaster enten hos professor Brian Fowler i Sveits eller ved Sahlgrenska Universitetssjukehuset i Sverige.
- Organiske syrer er vanligvis ferdige 2 dager etter at prøven er mottatt, hvis ikke pasienten er svært syk - da kan det gjøres på dagen. Aminosyrer og acylkarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Total og fri carnitin gjøres sjeldnere (tidkrevende). Avdeling for medisinsk biokjemi OUS, 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:

- Biotinidase defekt
- 3-metylcrotonyl-CoA carboksylyase defekt (=MCC)/maternell MCC defekt
- 2-metyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenasedefekt
- 3-metylglutaconsyreuri
- Hydroxymethyl glutaryl-CoA lyase defekt
- 3-ketothiolasedefekt

#### Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- **Diett:** Behandlingen er livslang og består i daglig tilskudd av Biotin. Det er sjelden behov for redusert inntak av naturlig protein, kun nødvendig ved meget alvorlige enzymdefekter og ved evt. metabolske kriser (sjelden).
- **Vitaminer, kofaktorer og carnitin:** Biotin tilskudd er helt nødvendig som livslang behandling. Dosen biotin avhenger av alvorlighetsgrad av enzymdefekt. Oftest 10 mg daglig i en dose. Hvis dette ikke er tilfredsstillende (følg laktat og metabolitter i urin), økes dosen til 20, 40, 60 og evt. opp mot 100 mg daglig, da delt i to doser.
- **SOS regime:** Ved god effekt av biotin er det sjelden behov for SOS regime. Ved kun delvis effekt av biotin følges vanlig SOS regime ved infeksjoner/ faste ([glukose polymer](#)) og inntak av naturlig protein stoppes. Biotintilskudd fortsettes. Ved oppkast eller man ikke lykkes med po glukosepolymer, gis iv glukose 12-15% med elektrolytter, reintroduser protein etter 36-48timer. Følge s/b og laktat.

**Spesielle forhold som må følges opp:** Urin (metabolsk screening) kan vise nivå av relevante metabolitter og normalisering av disse ved tilfredsstillende effekt av biotintilskudd. Undersøkes 1-2

ganger pr. år. Aminosyrer i plasma hvis diett med proteinrestriksjon (1 gang pr. år). For øvrig ingen spesiell oppfølging eller organkomplikasjoner.

### **Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling**

Ved påvist diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges ved behov for Øhj innleggelse. Senere evt. Øhj innleggelser vil oftest kunne skje ved lokalsykehus. OUS (Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet) kan kontaktes ved behov. Hvis OUS blir involvert i videre oppfølging, kan dette skje som et samarbeid med lokalavdeling med i utgangspunktet annenhver kontroll lokalt og på OUS Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet.

**Prognose:** Ubehandlet er det risiko for hjerneskade med forsinket utvikling og død. Dersom behandling med daglig biotin tilskudd iverksettes før symptomdebut kan helt normal vekst og utvikling kan forventes hos langt de fleste med unntak av noen få som kun har partiell respons på biotin behandling.

**ICD-10:** E72.8: Andre spesifiserte forstyrrelser i aminosyremetabolismen

### **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.



