

Retningslinjer for oppstart behandling av Homocystinuri 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 innkalling av den nyfødte innen en uke. Ta blod og urinprøve:

Plasma total- homocystein, Hb, CRP, hvite, trc, elektrolytter, ASAT, ALAT, bilirubin, GT, INR. Ny filterpapirblodprøve merket "gjentatt screening" sendes Nyfødtscreeningen OUS, RH.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet (http://mbk_web/rekv.htm)

Plasma aminosyrer , urin til metabolsk screening (organiske syrer og puriner/pyrimidiner). 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:

Asymptomatisk nyfødt (Homocysteinuri gir i seg selv ikke symptomer i nyfødtperioden)

- Fortsette morsmelk/ morsmelkserstatning hver 3. time inntil avklaring av diagnose.
- Dersom blodprøve viser plasma total homocystein >100 umol/L start Pyridoksin tilskudd 100mg/dag (50 mg x2).

Symptomatisk nyfødt: Obs prematuritet, medikamenter og leversykdom kan gi forhøyet methionin (som er det positive screeningfunnet).

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Homocysteinuri med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Sykdomsgruppe: Defekt i omsetning av aminosyrer

Stikkord/ Synonymer: HCU, hypermethionemi, homocystinuri

<http://omim.org/entry/236200>

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av Methionin.

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

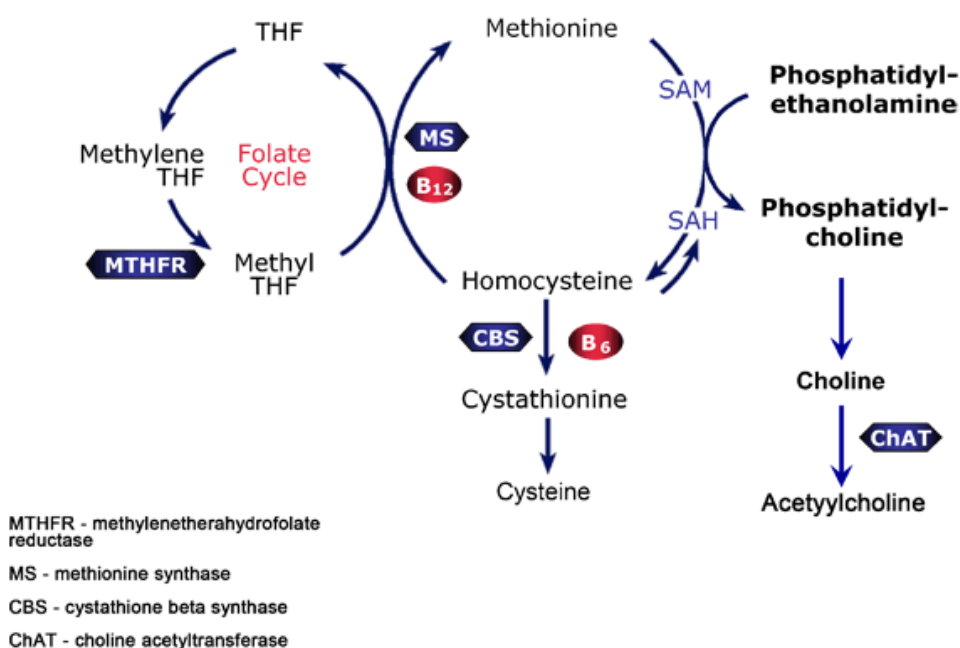
- Incidens: I USA / internasjonalt angitt 1.50.000 til <1:100.000. I Norge taler noen studier på større hyppighet.
- Autosomalt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese

- Den klassiske formen for homocystinuri skyldes en defekt i enzymet cystathionin beta-syntase (CBS) som omdanner homocystein og serin til cystathionin (se figur 1).
- Defekt i CBS enzymet medfører akkumulering av homocystein, methionin og s-adenylhomocystein (SAH) samt redusert mengde av cystationin og cystein i kroppen.

- Den eksakte patofysiologiske mekanismen er ikke helt klarlag, men akkumulering av homocystein er assosiert med bla. annet endotelskade og risiko for tromboemboliske komplikasjoner.
- Defekt CBS medfører komplikasjoner i varierende omfang fra 4 organsystemer: Øyet (linseluksasjon, glaukom), skjelett (osteoporose, frakturer), CNS (forsinket utvikling/mental retardasjon hos 60% og psykiske symptomer) og endelig risiko for tromboemboli i vener og arterier (spesielt lungeemboli, trombose av a. carotis og a. renalis)
- HCU skyldes mutasjoner i CBS-genet (kromosom 21q). Minst 150 mutasjoner i CBS-genet er kjent. Pyridoksalfosfat (VitB6) er kofaktor for CBS enzymet.
- Defekter i folat- eller vitamin B12 metabolismen har også forhøyet plasma homocystein, men disse har lav eller normal methionin, de vil derfor ikke detekteres av screeningen. og omtales ikke videre her.

Figur 1:



Sykehistorie og forløp:

- Homocystinuri (HCU) er en klinisk heterogen tilstand, både hva gjelder alder for symptomdebut og alvorlighetsgrad. HCU er en progressiv tilstand med affeksjon av flere organer uten akutte metabolske kriser. Barna er friske ved fødsel, men kan ved de alvorligste enzymdefektene langsomt utvikle kliniske symptomer i løpet av 1 til 5 år fra fødsel, CNS, skjelett, samt vaskulære komplikasjoner:

- Progredierende nærsynthet kan forutgå sublaksjon av linsen og deretter linselaksjon (rammer 70 % før 10 års alder).
- Forsinket utvikling/ mental retardasjon av ulik alvorlighetsgrad forekommer hos 60 %, av og til med psykiatriske komponenter eller epilepsi.
- Pasienter med homocystinuri kan minne om pasienter med Marfan syndrom med øket lengdevekst og araknodaktyli, men barn med HCU har reduserte leddutslag (i motsetning til pasienter med Marfan). Andre skjelettmanifestasjoner er skoliose, genu valgum og osteoporose.
- Tromboemboliske komplikasjoner (spesielt tromboser i mellomstore og store arterier) er hovedårsak til økt morbiditet og mortalitet og kan være presenterende symptom hos dem med mildere enzymdefekter.
- Om lag halvparten av pasienter med CBS responderer i større eller mindre grad på store doser Pyridoxin (vitamin B6).

Bekreftelse av diagnosen

- Diagnosen bekreftes ved måling av plasma aminosyrer (forhøyede nivåer av methionin, homocystein, cystein- homocystein disulfid, redusert nivå av cystein uten økning av cystathionin)
- Forhøyet total homocystein i blod (klassisk CBS pas kan ha p- homocystein > 200umol/l, normalt < 15 umol/l). Metylmalonsyre vil være normal ved CBS. Enzymanalyse kan gjøres bl.a. ved VU University Medical Center, Metabolic Unit, Amsterdam. Mutasjonsanalyse gjøres på forskningsbasis på Haukeland sykehus.
- 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 kan ta noe lenger tid. 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 (høy methionin ved screening):

- Leversykdom
- Tyrosinemi type I
- Hyperalimentasjon
- Prematuritet
- Metionin adenosyltransferase I/III defekt
- S-adenosylhomocystein hydrolase defekt
- Citrindefekt
- Terminal nyresvikt
- Medikamenter (trimetoprim, metotrexat, fenytyon, sulfasalazin)
- Glycine N-methyltransferase defekt
- Adenosin Kinase defekt

Langsiktig behandling ved etablert diagnose

- Målet med behandlingen er å redusere plasma nivået av total-homocystein i størst mulig grad (betydelig bedring av tromboseprognose ses hvis homocystein kan senkes til ≤ 100) og samtidig sikre tilstrekkelig ernæring til utvikling og vekst. "Behandlingscocktail" vil variere litt etter respons og restenzymaktivitet.
- **Diett:** Barnet ernæres med redusert inntak av naturlig protein og tilførsel av syntetisk aminosyreblending uten methionin (HCU Anamix) for å få total tilfredsstillende mengde tilført av protein (til vekst og utvikling). Barnet kan delvis amme; i utgangspunktet gis 1g/kg/d av naturlig protein (tilsvarer morsmelk 100ml/kg/d). I praksis gjøres dette ved at barnet får en viss mengde spesial aminosyreblending på flaske først til hvert måltid og deretter ammer fritt etterpå. For barn som ikke blir ammet gis en fast mengde morsmelkserstatning først i måltidet, deretter "fri mengde" proteinerstatning. Senere diett vil baseres på matvarer med lavt methionin innhold (i praksis tilmålt lav mengde av naturlig protein), konferer ernæringsfysiolog.
- **Vitaminer, kofaktorer:** Målet med behandlingen er å redusere plasma nivået av t-homocystein i størst mulig grad. Dette gjøres dels ved å stimulere evt restenzymaktivitet med pyridoxin (100-250 mg/kg x 3, maksimalt 1000mg/døgn, men hos nyfødte og første leveår ikke høyere enn 250mg/døgn). Om lag halvparten av pasientene er forventet å være pyridoxin-responsive. Dessuten prøver man å øke aktiviteten av methionin syntase for å omdanne mer homocystein til methionin (se figur 1 tidligere). Dette øker methionin nivåene,

men det anses som lite problematisk når verdiene er under 1000. For å oppnå dette bruker man folinsyre (5-10mg/dag) og vitamin B₁₂ (1 mg im x1/ mnd evt daglig tilskudd 10 microg po - Vicotrat) som er kofaktorer for remetyleringsreaksjonen. Dessuten gis betain (maks 150mg/kg/d, eldre barn 6-9g/dag delt på 3 doser) som er en syntetisk methyl donor og medfører økt omdannelse av homocystein til methionin (figur 1).

- Vitamin C tilskudd (1g/dag) antas å kunne bedre endotel dysfunksjon og dermed redusere trombotiske komplikasjoner og anbefales av noen.
- Plasma cystin bør holdes innenfor referanseverdier, tilskudd er aktuelt ved lave verdier (opptil 200mg/dag). NB: Syntetisk aminosyreblending inneholder cystin.
- **SOS regime: Det er ikke behov for SOS regime.** Imidlertid anbefaler mange å ta acetylsalisylsyre i tromboseprofylaksedose ved akutt alvorlig sykdom for å hemme den økte tendensen til blodpropp. Ved sykehusinnleggelse er det ingen spesielle tiltak utover at man må unngå å gi større mengder protein intravenøst dersom TPN behandling skulle være aktuelt.

Spesielle forhold som må følges opp: Tilstanden gir betydelig risiko for linseluksasjon og regelmessig øyekontroll er viktig. Behandlingseffekten følges ved å måle homocystein i plasma. Hos noen pyridoxinresponsive pasienter faller homocystein markert og øvrig behandling trengs da ikke å gis. For øvrig trenger pasientene full behandling som angitt over. Homocystein i plasma forsøkes ellers å holdes under 100, da dette klart vil redusere risikoen for tromboemboli. Plasma aminosyrer måles for å ha kontroll på methioninnivået som bør holdes hvert fall under 1000. Plasma cystin bør holdes innefor referanseområdet (se over). Man må være obs på osteoporose og røntgenundersøkelse med henblikk på dette kan være aktuelt annet hvert år. Røntgen skjelettalder sier noe om forventet slutt høyde. Det er trolig ikke indisert med hormonbehandling for å redusere høy slutt høyde (OBS! Tromboserisiko). Ekkoundersøkelser gjøres i blant for å vurdere tegn til aortarotdilatasjon. Det er usikkert om det er grunn til å følge sentrale blodårer med ultralyd med Doppler for å se utvikling av trombose.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling:

Ved etablert diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal følges opp og innlegges ved evt. akutt sykdom. Akutte innleggelse skjer i hovedsak ved lokal avdeling, men OUS (Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet) kan ta imot pasienter 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: Prognosen ved homocystinuri er god forutsatt tidlig adekvat behandling (vitaminer og diett). Behandlingen er livslang og det er sjeldent mulig å normalisere homocystein verdiene fullstendig, men mental retardasjon kan unngås og prosessen med linseluksasjon kan bremses. Ved tidlig iverksatt behandling vil man trolig kunne redusere forekomsten av alvorlige kardiovaskulære hendelser i voksen alder med 80-90%.

ICD-10:

E71.3 : Forstyrrelse i metabolismen av svovelholdige 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.

