

Retningslinjer for oppstart behandling av Karnitin palmitoyltransferase I-defekt (CPT IA) 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 umiddelbar innleggelse av den nyfødte. Ta blod og urinprøve:

P-Glukose, Hb, CRP, Hvite, diff, trc ,syre/base, laktat, elektrolytter, ASAT/ALAT, INR, CK, urea, kreatinin, bilirubin, ammoniakk , urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket ” kvitteringsprøve” i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen OUS RH

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet:
Rekvisisjon finnes [her \(www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner\)](http://www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner)
Acylkarnitiner (0,5 mL EDTA-plasma).
Fri og total karnitin (0,5 mL serum).
Organiske syrer (5-10 mL urin).

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 (slapphet, hypoglykemi, encefalopati, forhøyet ASAT/ALAT)

- Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg!)
 - Start SOS regime med glukosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg) evt på sonde.
 - Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv, 3 deler Termin fettfri, 1 del glukose 20% med elektrolytter (gir ~53kcal/100ml, ca 1.4g protein/100ml).Tilstrebt 100-120kcal/kg/døgn.

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Karnitin palmitoyltransferase I-defekt (CPT IA) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Stikkord: CPT 1A defekt, CPT1-defekt

<http://omim.org/entry/600528>. ORPHA156.

Sykdomsgruppe: Fettsyreoksidasjonsdefekt

Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser lave nivåer av C16-karnitin. Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelt sykdomsgen utføres på samme filterkort. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bærertesting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bærertesting avtales med Nyfødtscreeningen.

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: Sannsynligvis sjeldnere enn 1:100.000 men forekommer hyppigere hos Inuitter på Grønland og i Canada
- Autosomt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese:

- Tilstanden skyldes en redusert effekt/mangel på enzymet karnitin-palmitoyltransferase I (CPT 1) som sørger for å koble langkjedede fettsyrer til karnitin slik at de kan transporteres inn i mitokondriene. En defekt i CPT 1 enzymet i leveren reduserer opptaket av fettsyrer i

mitokondriene og hindrer dermed forbrenning (β -oksidasjon) av langkjedet fett. Resultatet er sviktende energiproduksjon.

- CPT-I deltar sammen med enzymene karnitin palmitoyltransferase-II (CPT-II), karnitin transporter (CTD) og karnitin acylkarnitin translokase (CACT) i "karnitine shuttle" hvor de nevnte enzymene har ulike roller i å transportere fettsyrer inn i mitokondriene. Se egne protokoller for de respektive enzymdefektene.
- CPT1 enzym defekt skyldes mutasjon i CPT 1A-genet på kromosom 11q.

Sykehistorie og forløp:

- Sykdommen presenteres vanligvis i løpet av de to første leveår med hypoketotisk hypoglykemi (dvs lavt blodsukker uten kompensatorisk økning i ketoner i blod og urin) eller som koma ved katabole situasjoner som faste og infeksjoner (spesielt gastroenteritt). Debut i de første leveårene er sjeldent forekommende, men er beskrevet.
- Ledsagende funn ved metabolsk dekompenisering kan være hepatomegali og encefalopati, leverpåvirkning med forhøyede transaminaser/ leversvikt, hyperammonemi og manglende eller lave ketoner i urinen. Total karnitin kan være forhøyet.
- Pasientene kan være helt friske utenom katabole situasjoner, men metabolske kriser kan føre til varige nevrologiske skader og/ eller død.
- I motsetning til andre langkjedede fettsyreoksidasjonsdefekter er det sjelden med hjerte og skjelettmuskelaffectsjon fordi det er et annet CPT-1enzym i disse organene.
- CPT 1-defekt kan være assosiert med renal tubulær acidose og komplikasjoner som akutt fettlever under graviditet.

Bekreftelse av diagnosen:

- Mønster av acylkarnitiner i plasma og organiske syrer i urinen. Organiske syrer kan være normale når barnet ikke er i katabol tilstand. CPT-1 enzym aktivitet kan måles i fibroblasterved Laboratory Genetic Metabolic Diseases (LGMD) of the Academic Medical Center of the University of Amsterdam, <http://www.labgmd.nl>.
- Genetisk analyse bekrefter sykdom. Sekvensering av hele CPT 1A-genet utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen.
- Organiske syrer er vanligvis ferdige 2 dager etter at prøven er mottatt, hvis ikke pasienten er svært syk - da kan det gjøres på dagen. Acylkarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi OUS Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048.

- Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kommentarfeltet skriver "kvitteringsprøve". 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 og er også vedlagt svarrapporten fra Nyfødtscreeningen..

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

Diett: Pasientene kan ikke forbrenne langkjedet fett på normal måte ettersom fettsyrene ikke blir transportert inn i mitokondriene. Symptomatiske barn med denne tilstanden kan i utgangspunktet ikke ernæres med morsmelk alene men må drikke en spesial morsmelkerstatning basert på mellomlangkjedet fett (MCT fett, Monogen®). MCT fett (C6-C10 fettsyrer) er ikke avhengig av karnitin for å transporteres inn i mitokondriene.. Pasientene kan dessuten ikke faste gjennom natten og må ha måltider hver 4-5.time døgnet rundt.(se tabell for veiledende fastetider i frisk fase). Det kan være nødvendig med innleggelse av gastrostomi for kontinuerlig ernæring på pumpe gjennom natten. Først når barnet er eldre (> 2år) kan man vurdere om barnet i stedet kan få kveldsmåltid med ukokt maisstivelse og tidlig frokost. Dette kan vurderes med forsøk på sykehus ved måling av frie fettsyrer etter faste gjennom natten etter inntak av Maizenna på kvelden (barnet bør ikke ha frigjort betydelige mengder frie fettsyrer morgenen etter, har da fastet for lenge).

Overgang til fast føde må gjøres i nøye samråd med ernæringsfysiolog. Barna ernæres med karbohydratrik kost med sterk reduksjon av mengde langkjedet fett og økt tilskudd av MCT fett. Anbefalinger/ diett regime for barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekter; se Spiekerkoetter et al (4).

Tabell 1: Veiledende maksimale fastetider i frisk fase

Maksimale fastetider hos barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekt når barnet er i frisk fase.	
Nyfødt -3 mnd	3 timer dag og natt
3-6mnd	4 timer dag og natt
6-12 mnd	4timer dag, 6 timer natt
1-3 år	4 timer dag, 6-8 timer natt
4-7 år	4 timer dag, 8-10 timer natt
> 7 år	4 timer dag, sen kvelds måltid ukokt maisenna tidlig frokost neste dag

Moderert etter Spiekerkoetter et al, J Inherit Metab Dis 2009;32 (4).

- **Vitaminer, kofaktorer og karnitin.** Karnitin tilskudd er omdiskutert. En del barn får tilskudd i stabil fase, men karnitin skal trolig ikke gis under sykdomsepisoder/ dekompenisering, da det er en viss risiko for at dette øker nivået av toksiske acylkarnitiner. Karnitin bør måles to ganger årlig.
- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer, tidlig oppstart SOS regime med glukosepolymer (for eksempel Energy Resource eller Fantomalt) ved sykdom ([se glukosepolymer](#)). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som ” kritisk informasjon” i journal og som foreldre har papirversjon av. Ved dekompenisering kan hypoketotisk hypoglykemi (dvs hypoglykemi uten kompensatorisk økning i ketoner), hyperammonemi og forhøyet ASAT/ALAT, forekomme.

Spesielle forhold som må følges opp: Barna bør følges jevnlig for generell utvikling, lengdevekst samt regelmessige prøver på leverfunksjon / transaminaser (INR, albumin/ ASAT, ALAT) i frisk fase og ved metabolsk dekompenisering.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling:

Ved etablert diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal følges og innlegges ved evt. akutt sykdom. Ved akutt sykdom skjer innleggelse i hovedsak ved lokal avdeling, men Barne og ungdomsklinikken OUS 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 ved Barne og ungdomsklinikken OUS.

Prognose: Med nyfødtscreening kan forebyggende diettbehandling iverksettes i de fleste tilfeller før symptomdebut og hindre metabolske kriser og dermed neurologiske sekveler. Dog mangler data på langtids prognose hos disse pasientene.

ICD-10: E71.3 : Forstyrrelse i metabolismen av fettsyrer

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.
- (4) Spiekerkoetter U. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop; J Inherit Metab Dis (2009)32:498-505.
- (5) Spiekerkoetter U. Update on mitochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis (2010) 33:467-468
- (6) Meldgaard A. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. J Inherit metab Dis (2010) 33:495-500
- (7) Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. J Inherit Metab Dis (2010) 33: 501-506.

