

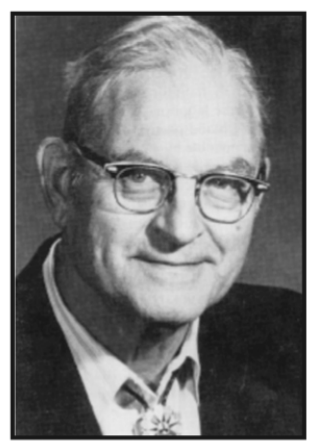
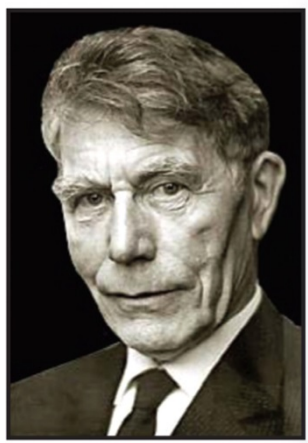
* Hyperfenylalaninemi

PKU - Fenylketonuri - Føllings sykdom

Nyfødtscreening seminar, Rikshospitalet, okt. 2017

Jens V. Jørgensen, barnelege

Avd. for Nyfødtscreening



Med forventet insidens rate på 1: 12500 skulle man forvente at det skal fødes 4 til 5 barne hvert år med PKU



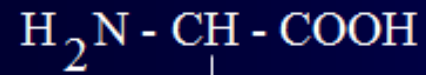
De siste ti år har vi imidlertid funnet mellom 6 og 11 nyfødte med denne tilstand hver år.

Nyfødtscreeningen har ansvar for
diagnostisering, oppfølging og
behandling av pasienter med
hyperfenylalaniemi



Siden screening for fenyktonuri ble startet på midten av sekstallet har man funnet og behandlet omkring 250 nyfødte med tilstanden

Nedsatt funksjon av enzymet fenyhydroksylase fører til økende mengde av fenylalanin og lave nivåer av tyrosin



Fenylalanin

Fenylalanin
hydroksylase



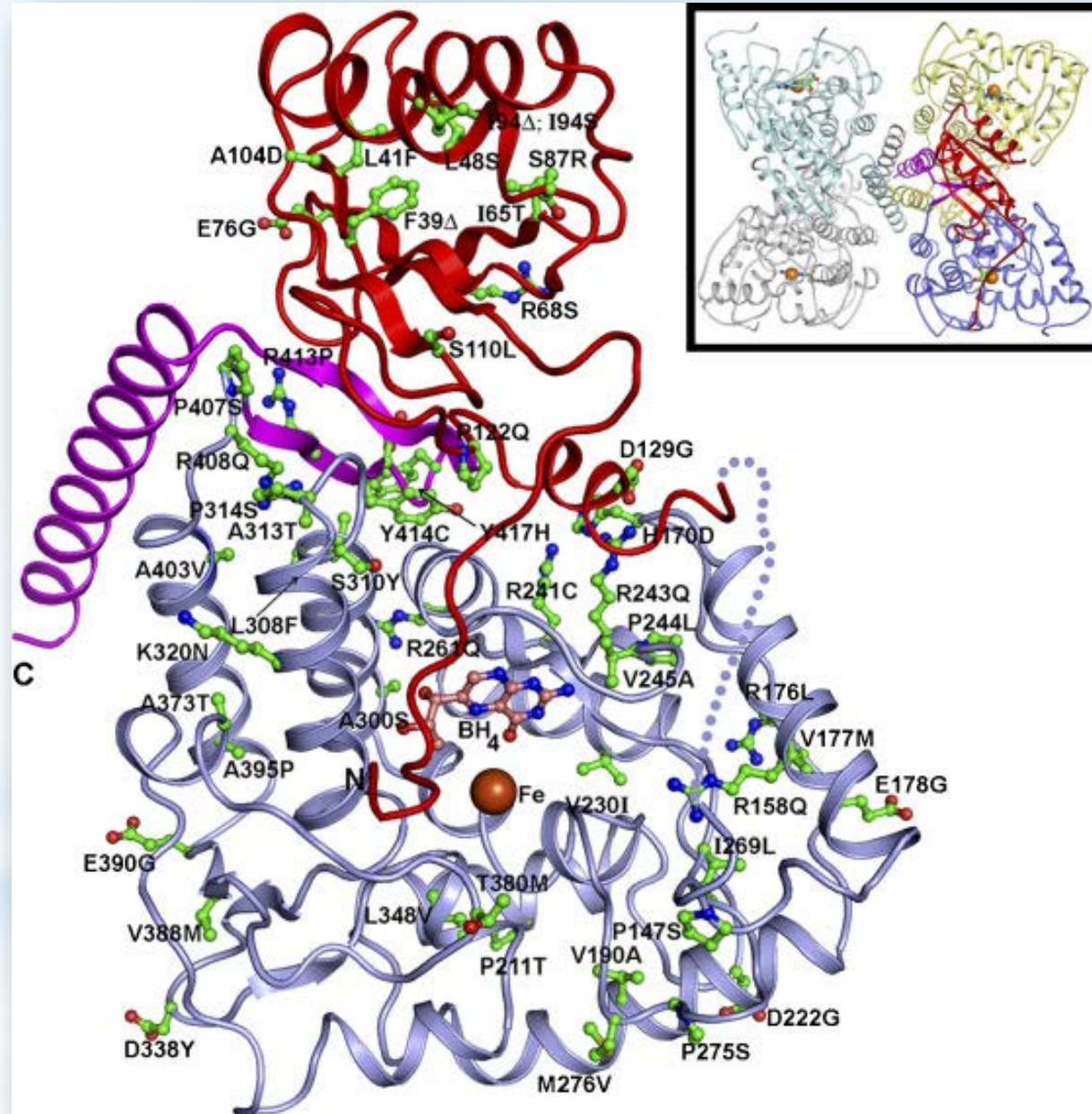
Kofaktor BH4



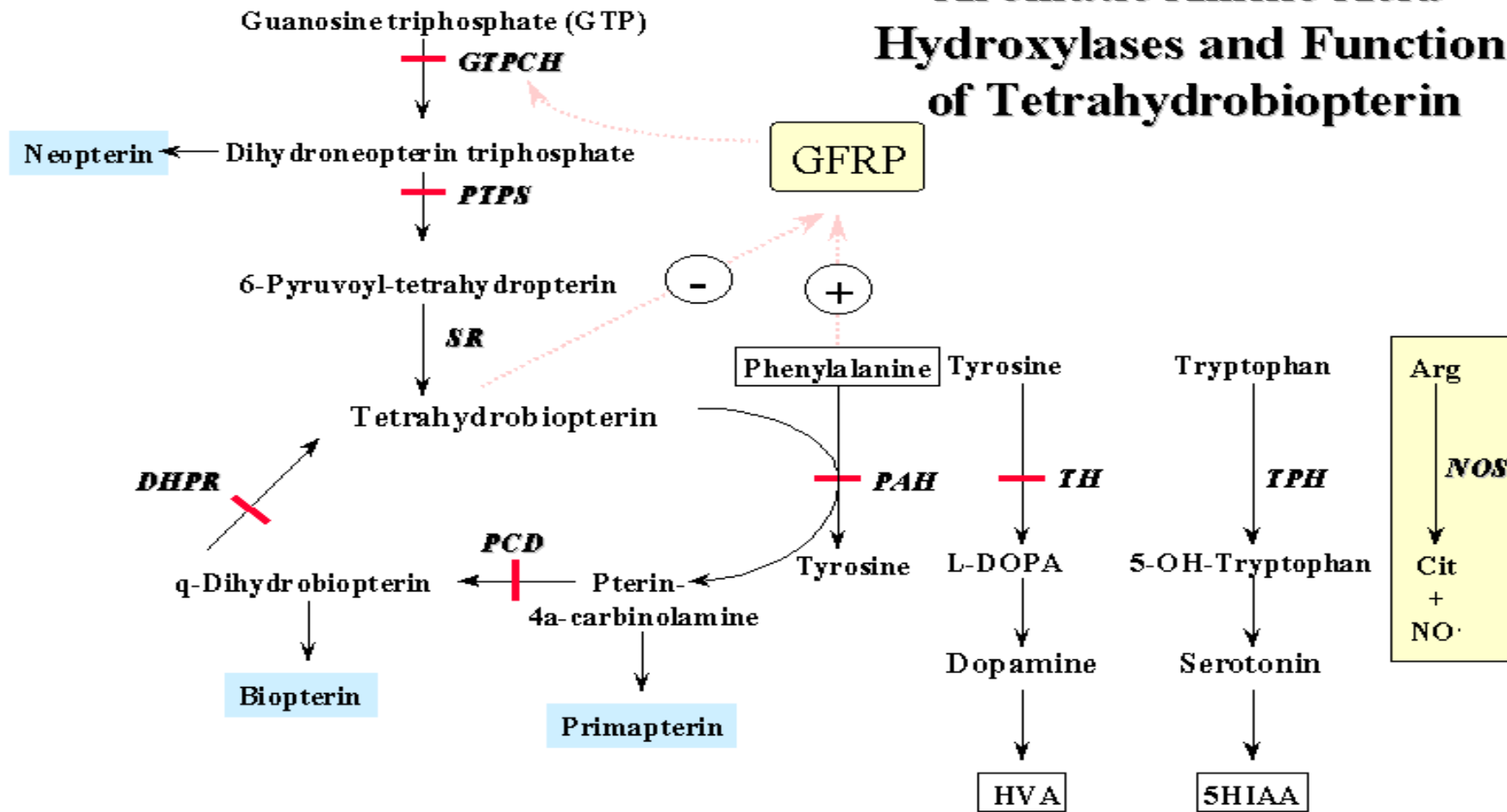
Tyrosin

* Fenylalaninhydroxylasen

Fenylalanin
hydroxylase
(PAH)

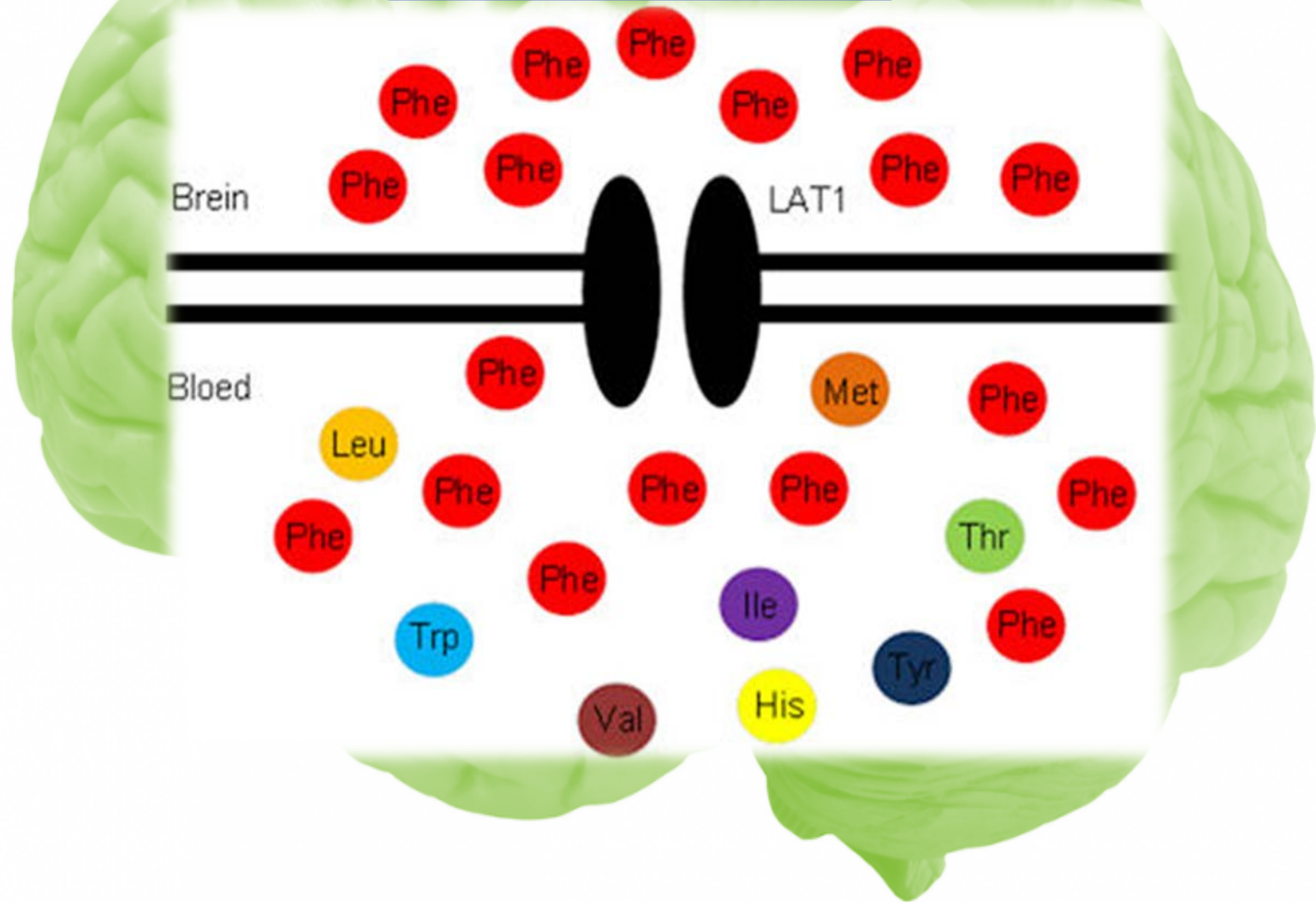


Aromatic Amino Acid Hydroxylases and Function of Tetrahydrobiopterin

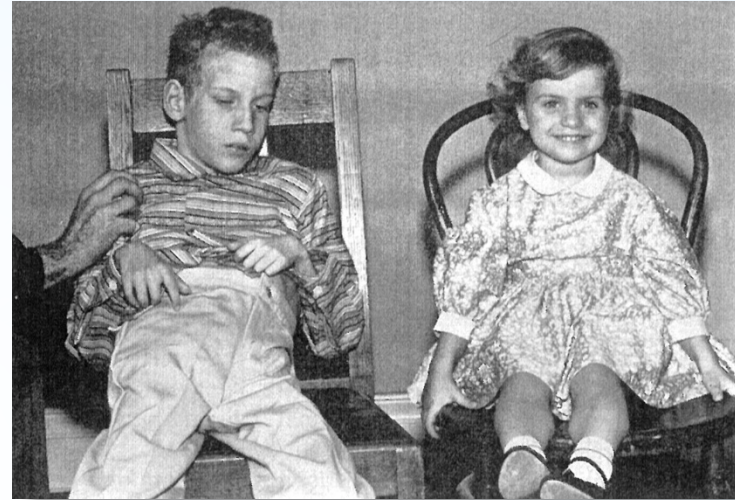


DHPR: dihydropteridinreduktase, PCD: Pterin-4a-carbinolamine dehydratase,
 SR: Sepiapterin reductase , PTPS: 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase,
 GTPCH: GTP cyclohydrolase

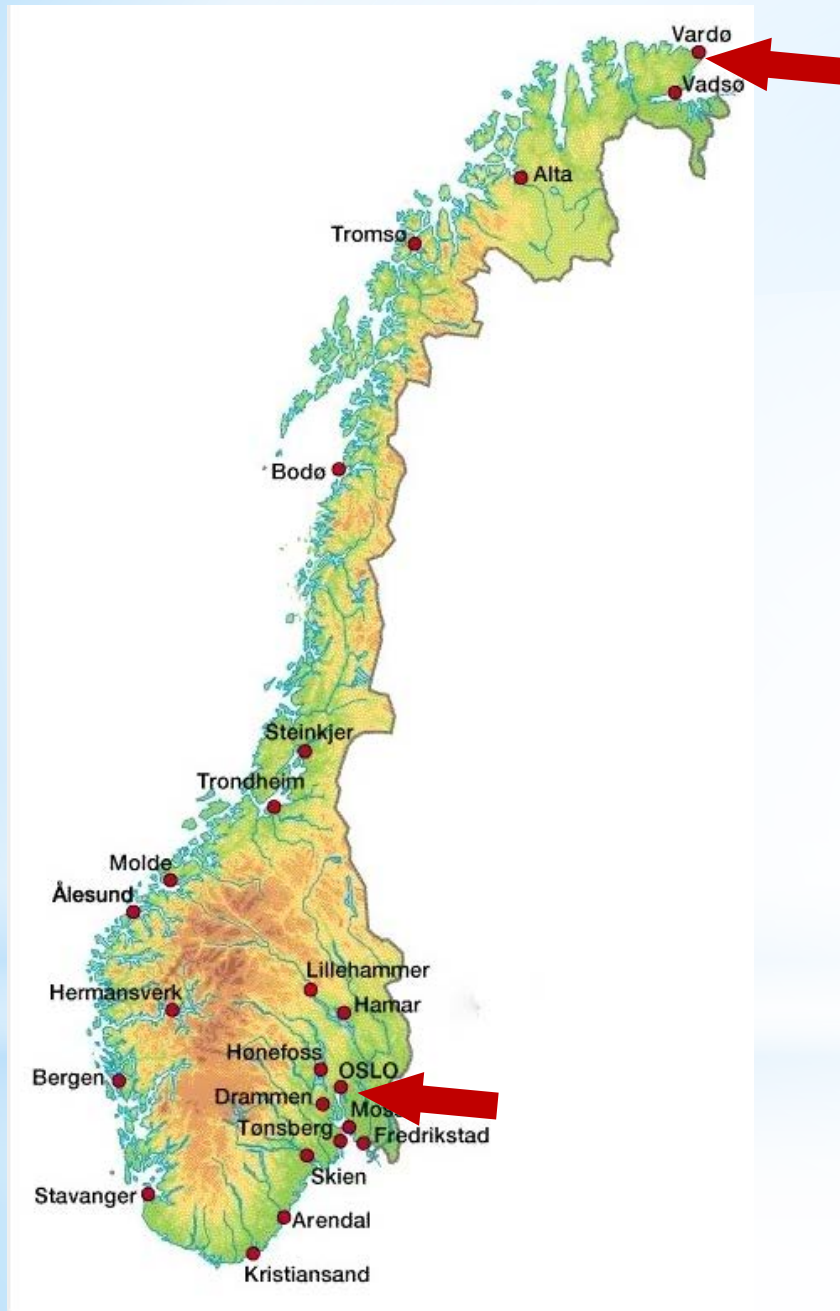
PKU



- * Psykomotorisk utviklingshemning
- * Språkutvikling
- * Lukt
- * Pigmentering
- * Nevrologiske symptomer



* Symptomene



«Worst case scenario»

For en familie som bor i Vardø. Vi ringer og ber dem komme til oss på raskest mulige måten.

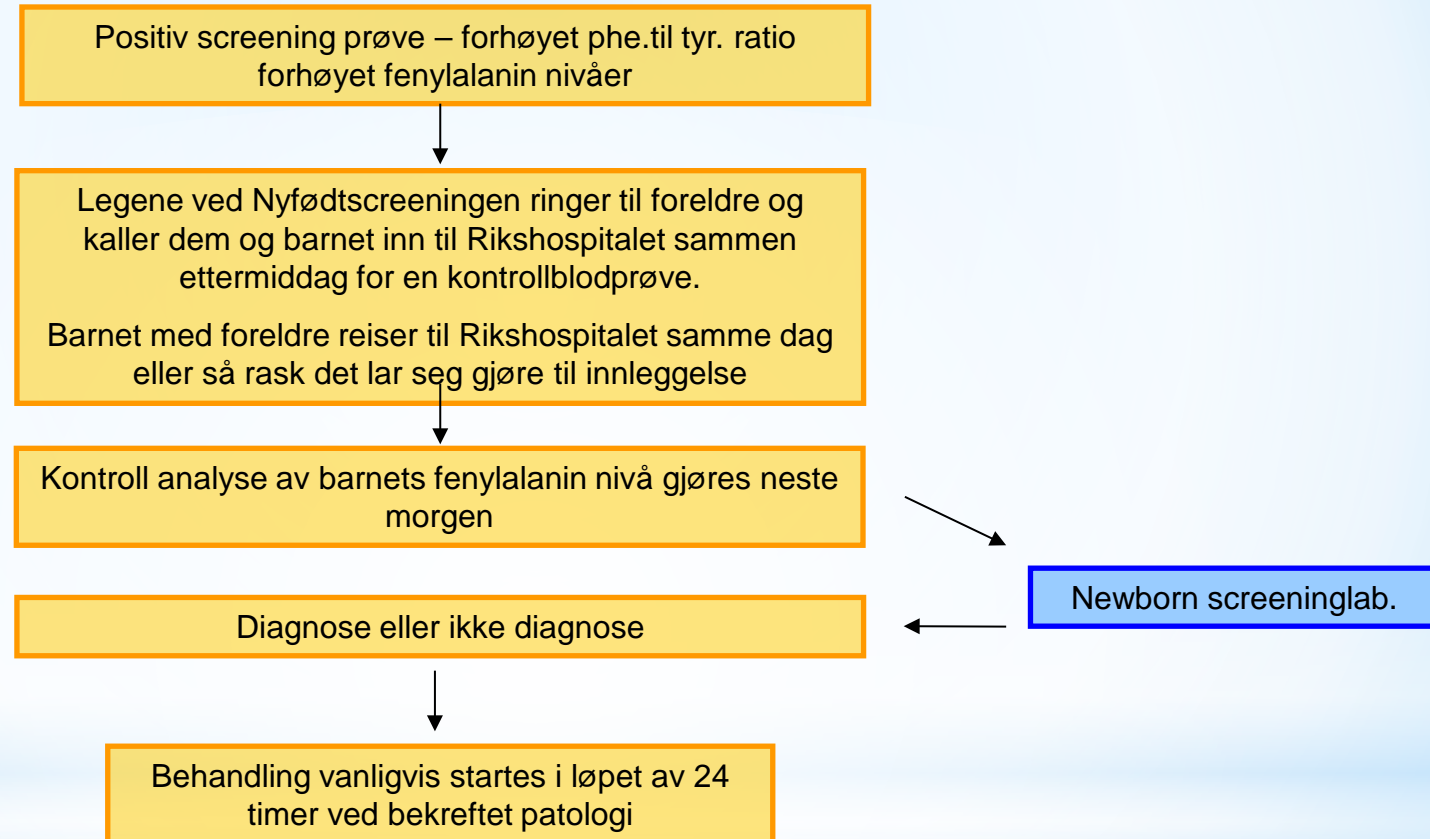
Fra Vardø med bil til nærmeste lufthavn ved Kirkenes:
3 timer og 22 minutter (i sommerhalvåret).

Med fly fra Kirkenes til Oslo, Gardermoen:
2 timer og 5 minutter (avhengig av været)

Drosje fra Gardermoen til Rikshospitalet:
40 minutter (utenom rushen)

Alt i alt: (ventetid under reisen er ikke inkludert):
6 timer 7 minutter

* Om responstid



* Første kontakt med PKU teamet

- * En barnelege og klinisk ernæringsfysiolog spesialisert i behandling av metabolske sykdommer møter foreldre og den nyfødte når kontrollprøven bekrefter patologisk fenylalanin nivå.
- * Foreldre innføres gradvis i denne, for dem, nye tilstand hos barnet og dens behandling og videre kontroll.
- * **Den første kontakt med foreldre etter positivt screeningfunn.**

- Få fenylalaninnivået under 200 $\mu\text{mol/L}$ (3,3 mg/dl)
- Foreldre læres opp i håndtering av den medisinske diett behandling
- Foreldre læres opp til å ta blodprøve på filterpapir til kontroll av fenylalaninnivå
- Samtaler med sosionom og rådgivere fra Senter for sjeldne diagnoser og BUP
- Samtale med andre foreldre til barn med hyperfenylalanin.

*** Mål for 1. innleggelse**

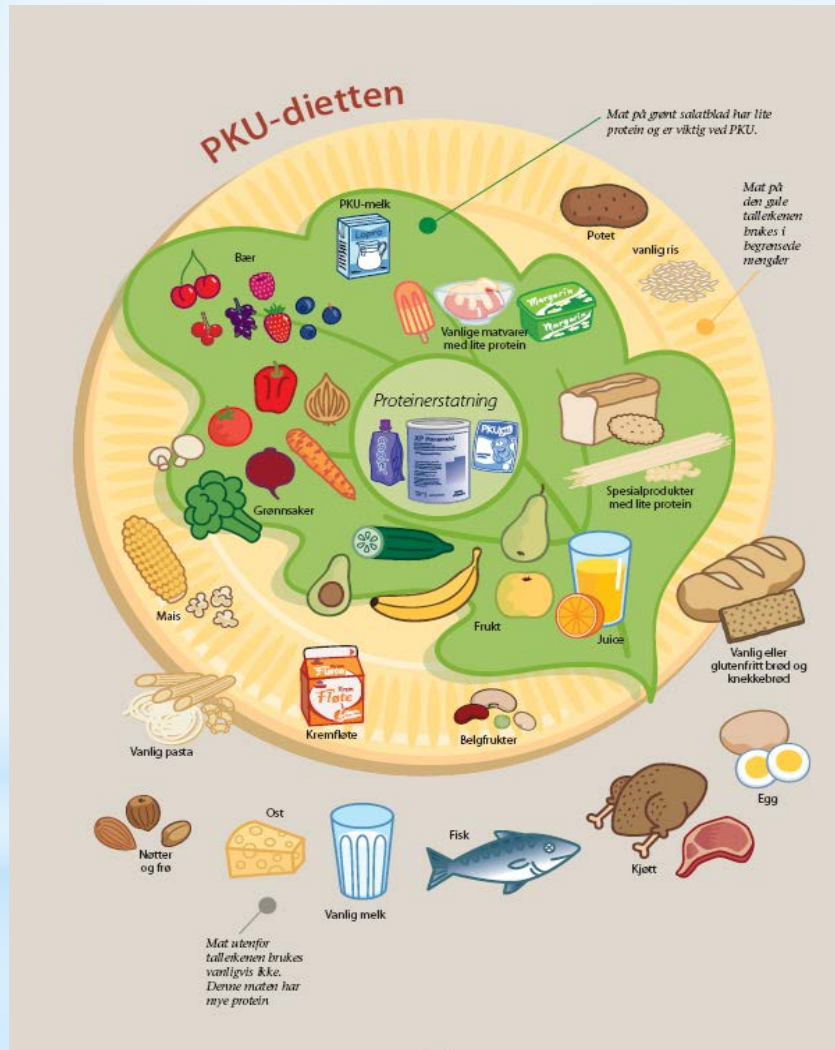
Mutasjonsanalyse av Fenylalaninhydroksylase genet

(I en forhåpentlig nær fremtid vil vi også gjøre mutasjonsanalyse av feil i chaperon og co-chaperon med betydning for folding av PAH enzymet)

Pterin analyse og måling av
DiHydroPteridinReduktase (DHPR) aktivitet

*** Utredning av barn med hyperfenylalaninemi...**

Lavprotein diett



- Lavere tilskudd av fenyilalanin
- I tillegg lavere tilskudd av andre aminosyrer og lavere totalt proteintilskudd

PKU proteinerstatning

- Tillegg av spesialprodukter uten fenylalanin
- Viktig å dekke energibehov og sikre tilstrekkelig vekst og utvikling



* Behandlingen

- * Chaperon behandling: Stabiliserer PAH = øker enzymaktivitet = øker toleransen overfor naturlig protein. Ex: Sapropterin (BH4)
- * Behandling med LNAA = konkurrerer med fenylalanin om passasje over BBB.
- * Gen terapi
- * Pegylated PAL

*** Nye behandlinger underveis**

* Ukentlige blodprøver inntil barnet er 18 måneder gammel

* Blodprøver hver 14 dager frem til skolealder

* Heretter blodprøve hver 3. uke

* Alle analyseresultater diskuteres med foreldre ved behov for endringer i behandlingen

*** Filterblodprøven og fenylalanin nivået**

- Mellom 80 og 200 $\mu\text{mol/L}$ (3,3 mg/dl) fra fødsel til og med 1. leveår.
- Mellom 250 og 300 $\mu\text{mol/L}$ (4,9 mg/dl) heretter.
- Mellom 80 og 200 $\mu\text{mol/L}$ (3,3 mg/dl) for gravide kvinner med hyperfenylalaninemi.

* **Behandlingsmål...**
Målt i filterpapir blodflekker

* Lange Neutrale Aminosyrer (LNAA):

- * 16 voksne

* Sapropterin (BH4):

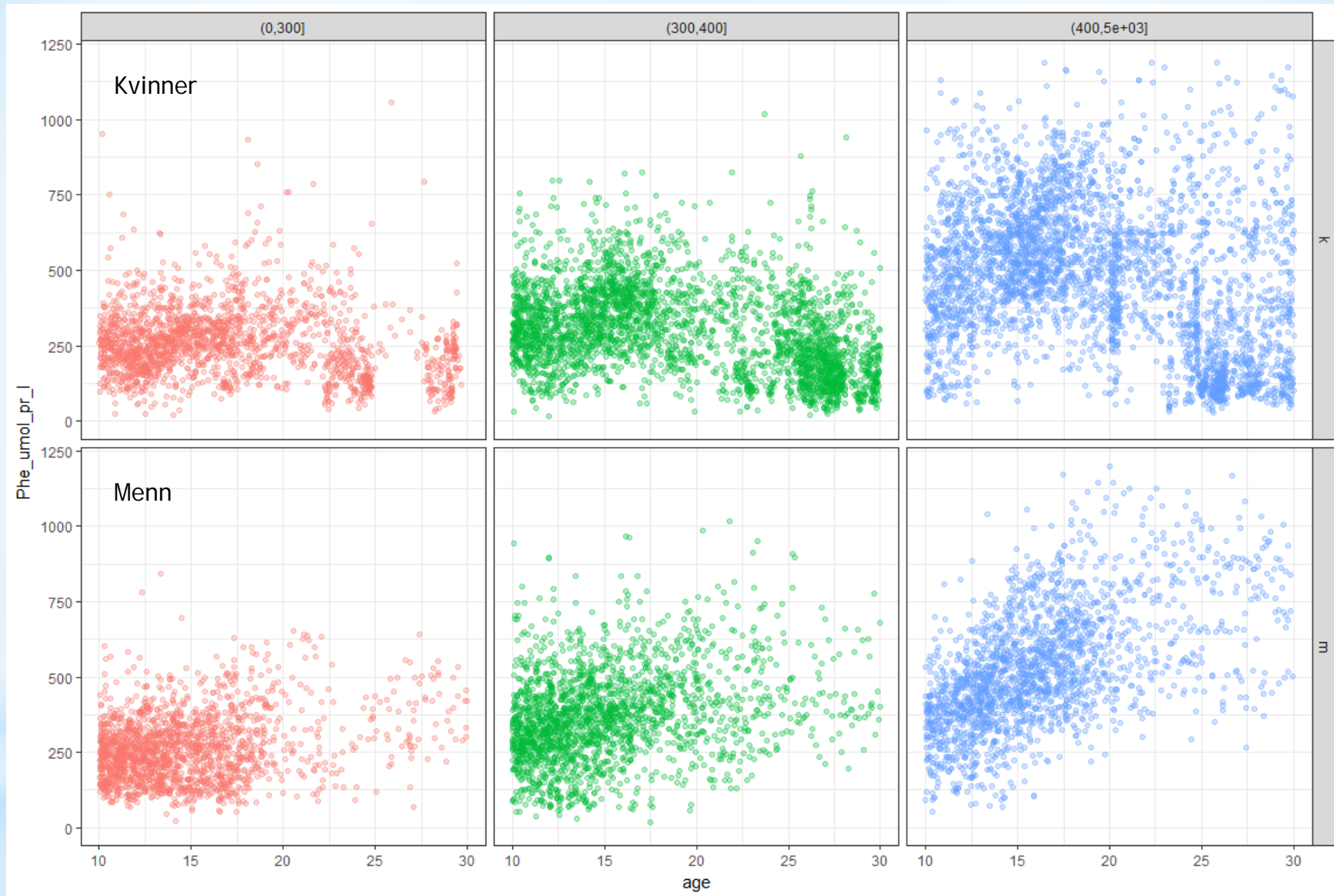
- * 20 voksne, hvor de fleste også er på phe restriktiv diett behandling.
- * 8 barn så langt. To av dem er bruker nå bare Sapropterin.

* **Annen behandling**

* Nasjonal fordeling av pasienter med PKU/MHPA

PKU	HSØ	HV	HM-N	HN	Total
0 - 18 years	61	27	12	2	102
More than 18 years	140	23	18	14	195*
MHPA	HSØ	HV	HM-N	HN	Ialt
0 - 18 years	10	3	3	2	18
More than 18 years	-	-	-	-	24

*)): Av de 195 PKU pasienter, er 62 sent diagnostisert og 38 av dem er i phe restriktiv diett behandling



* Hyem klarer seg best i voksen alder



* Medfødt hypothyreose

Kongenitt hypothyreose - CH

Insidensrate 1: 3000

TSH > 25 mU/L i fullblod

- SANNSYNLIG MEDFØDT HYPOTYREOSE
 - Øyeblikkelig hjelp situasjon
 - Hurtig blodprøvekontroll
 - Informasjon til foreldre
 - Etiologisk utredning
 - Starte substitusjonsbehandling umiddelbart

TSH 10 - 25 mU/L i fullblod

- MULIG MEDFØDT HYPOTYREOSE
 - Snarlig blodprøvekontroll
 - Informasjon til foreldre
 - Ukentlige kontroller inntil normalisering eller behandling
 - Etiologisk utredning

Behandlingsindikasjon for barn med TSH mellom 10 - 25 mU/L

- fritt T4 patologisk lav
- TSH stigende ved 10 - 14 dagers alder selv om fritt T4 er normal
- TSH ikke normalisert innen 1 - 3 måneder selv om fritt T4 er normal

TSH ved 10 mU/L og økende

Barn med ektopier og hypoplasier kan initialt presentere nærmest normale nivåer av TSH i screeningprøven. Etterhvert som barnet vokser vil TSH øke.

Aktuelle prøver fra barnet med forhøyet TSH - "tools of trade"

- TSH
- fritt T4
- fritt T3
- anti-TG (anti-tyroglobulin)
- anti-TPO (anti-tyroideaperoxidase)
- TRAS (TSH reseptorantistoffer, hemmende)
- Evt. Tg , TBG, Total T4 og Total T3

Aktuelle undersøkelser for barnet

- Isotop scintigrafi
 - ^{99m}Tc -pertechnetat (for nyfødte)
 - ^{123}Jod -Isotop (for barn > 3 år)
- Ultralyd undersøkelse av barnets hals
 - Volumen kan beregnes v.hj. følgende formel: bredde x lengde x dybde x $0,48 \times 2$
- Bestemmelse av skjelettalder/modning (Benkjerneundersøkelsen) - Sénécal's kneepifysescore.
 - ved behandlingsstart og siden ved 2 års alder
 - heretter kontroll med 2 - 3 års mellomrom

Vedrørende undersøkelse i nyfødtpperioden

- Pertechnetat scintigrafien bestilles når foreldre er orientert, og bør gjennomføres senest 5 dager etter behandlingsstart.
- Ultralydundersøkelsen tillater bestemmelse av kjertelens lokalisasjon og størrelse, og er et supplement til scintigrafien. Gjøres så snart som mulig av erfaren radiolog.

Vedrørende undersøkelse i nyfødtpperioden

- Første benkjerneundersøkelse gjøres som en kneepifyse undersøkelse ved behandlingsstart - gir et godt inntrykk av hvor alvorlig barnets hypotyreose er
Sénécal's "knee epiphyses score": 0 - 4 poeng, med 0 poeng som uttrykk for alvorlig hypotyreose
- De etterfølgende benkjerneundersøkelser under behandling vurderes ad modum G&P eller T&W

Mistanke om dyshormonogenese

- Tilleggsundersøkelser for å lokalisere en mulig arvelig defekt.
- Genetisk us.: Ingen rutinemessig undersøkelse i Norge.

*Stikkord: grundig forarbeid -
utenlandskontakt - prosjektarbeid*

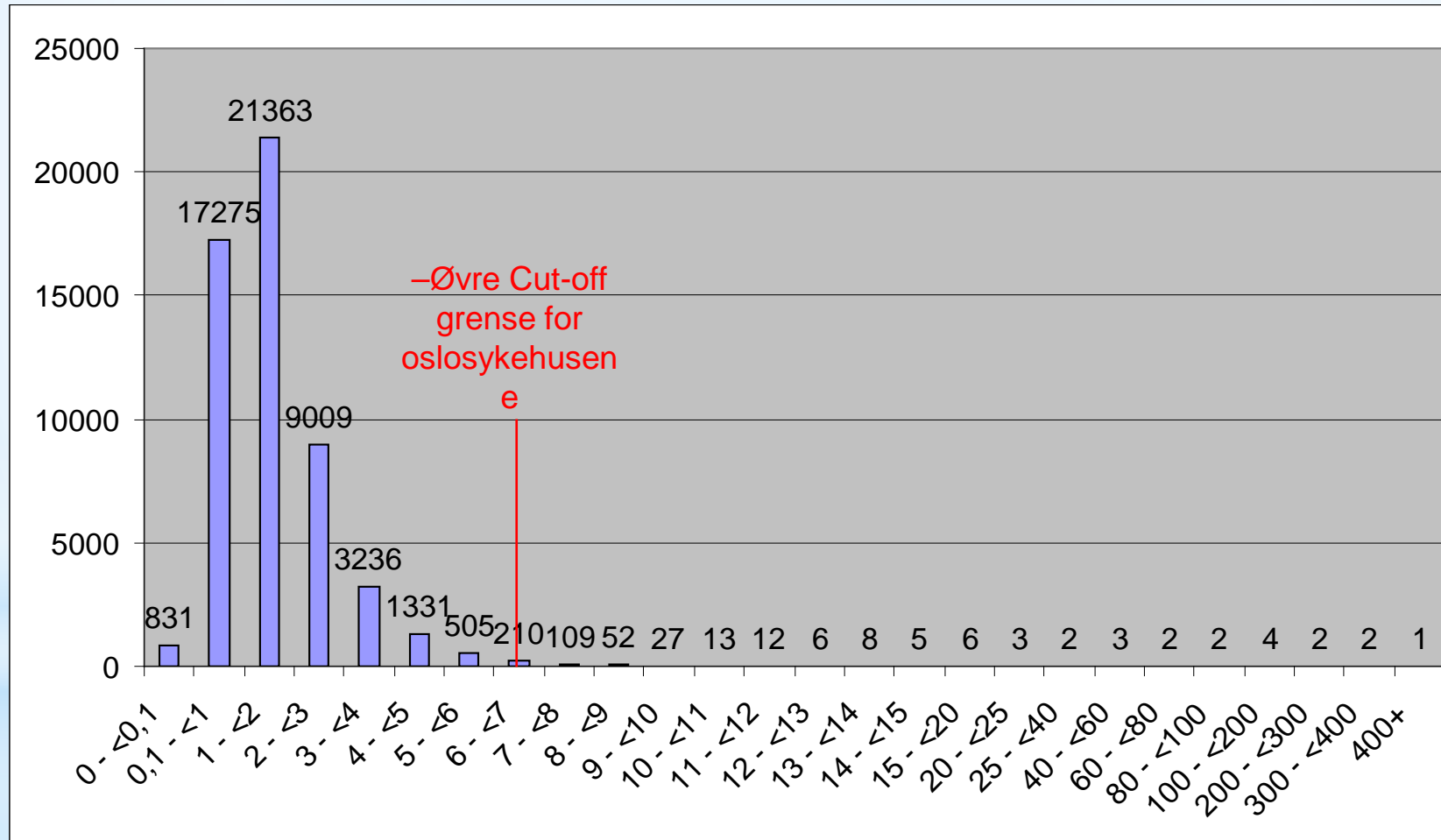
Fra mor

- Anamnese vedr. thyreoidea lidelser
- anti-TG (anti-tyroglobulin)
- anti-TPO (anti-tyroideaperoxidase)
- TRAS (TSH reseptorantistoffer, hemmende)

Nyfødte med forhøyet TSH, som har blitt meldt ut pr. 1.10.2017

	HSØ	HV	HM-N	HN	I alt
TSH ≥ 10 mU/L	35	11	4	10	60
Bekreftet CH	6	3	2	3	14
Meldt friske	13	3	2	4	22
Fortsatt ikke ferdig utredet	6	1	0	1	8
Mangler tilbakemelding	10	4	0	2	16

Fordeling av TSH nivåer (mU/L i fullblod) i screeningprøver



Forbigående hypertyrotropinemi

- Forbigående hypothyreose
 - forbigående lav fritt T4
 - forhøyet TSH
- Forbigående Hypertyrotropinemi
 - normal fritt T4
 - forhøyet TSH

Hvem får forbigående hypertyrotropinemi

- Premature barn
- Alvorlig syke barn
- Barn < 2. levedøgn
- Barn av mor med jodmangel
- Tilført jod før eller etter fødsel
- TRAS overført fra mor
- Mor behandlet for hypertyreose under graviditet

Dysorganogenesene (80-85 %)

Dyshormonogenesene (15-20 %)

Forbigående hypotyreose (? %)

Endemisk jodmangel

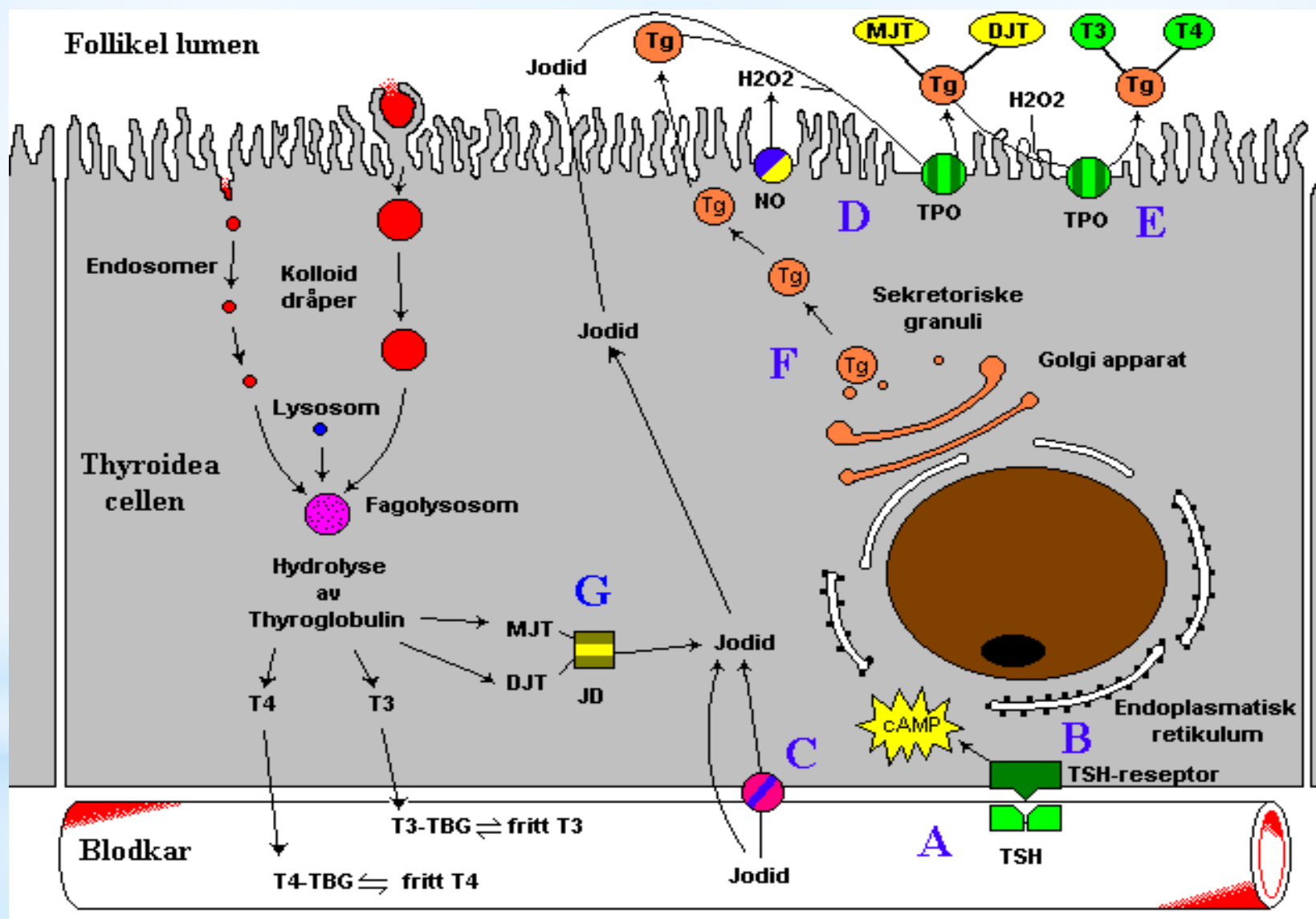
Dysorganogenese

Kjertel utviklingsdefektene

- Thyroidea ektopi (ca. 50-55 %)
- Thyroidea hypoplasi og agenesi (ca. 30-35 %)

Dyshormonogenese

Arvelige defekter i reseptorer og
enzym /transportsystemer



Symptomer og tegn ved medfødt hypotyreose

- Prolongert icterus
- Ernæringsvansker
- Muskulær hypotoni
- Navlebrokk
- Tørt hår
- Forsinket benkjerneutvikling
- Postmaturitet
- Utspilt abdomen
- Perifer cyanose
- Stor bakre fontanelle
- Ødemer
- Brekninger
- Hypotermi
- Hest skrik
- Makroglossi
- Letargi
- Uttrykksløst ansikt

Hva må man tenke første året?

- Hvis barnet behandles med tyroksin og ikke øker noe særlig i behov tross vekst - tenk på muligheten for frisk barn. Vurder:
 - Seponere behandling og følge med på thyreoidea funksjon hver 2.-3. uke og sist en kontroll etter 6 - 8 uker.
 - aktuell for etiologisk utredning etter 1 - 3 års alder
- Barna som ikke behandles
 - Kontroller ved poliklinikken avsluttes når 2 påfølgende kontrollprøver av fritt T4 og TSH med minst 6 ukers mellomrom er normale

Behandling

- *Levaxin* (10 - 15 µg/kg)
 - 50 µg pr. dag (fødselsvekt \geq 2500 g)
 - 25 µg pr. dag (fødselsvekt $<$ 2500 g)

Just a reminder

Barn med et normalt screeningsresultat
i nyfødtpperioden
kan fremdeles utvikle hypotyreose
senere i livet.

* Medfødt binyrebarkhyperplasi

Adrenogenitalt syndrom (AGS) - CAH

Kortisols regulerende effekter

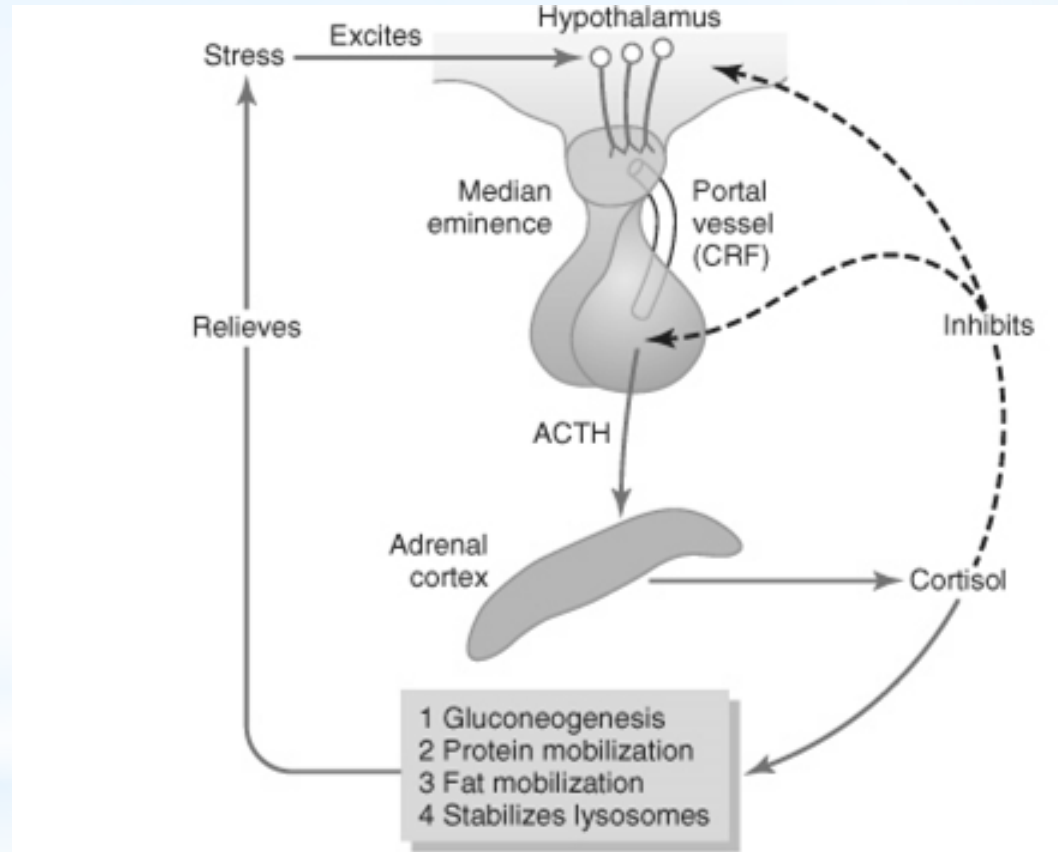
Stress øker kortisol utskillelse:

- Inflammasjon
- Infeksjon
- Sterk varme eller kulde
- Kirurgi
- Traumer
- Mental stress

HtHfAk-aksen: hypothalamus-hypofyse-binyrebark

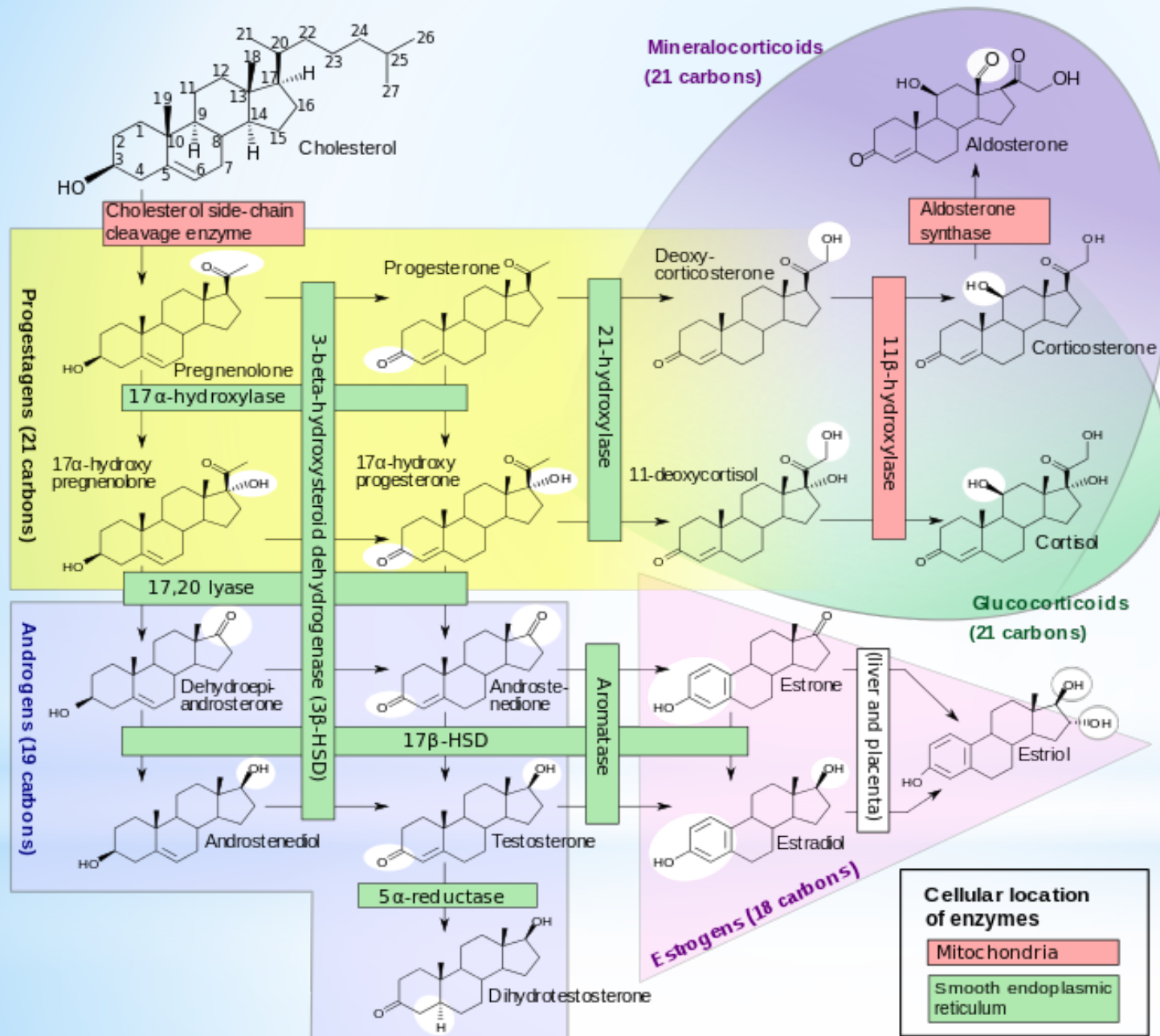
CRF: corticotropin releasing factor

ACTH: adrenocorticotrop hormone

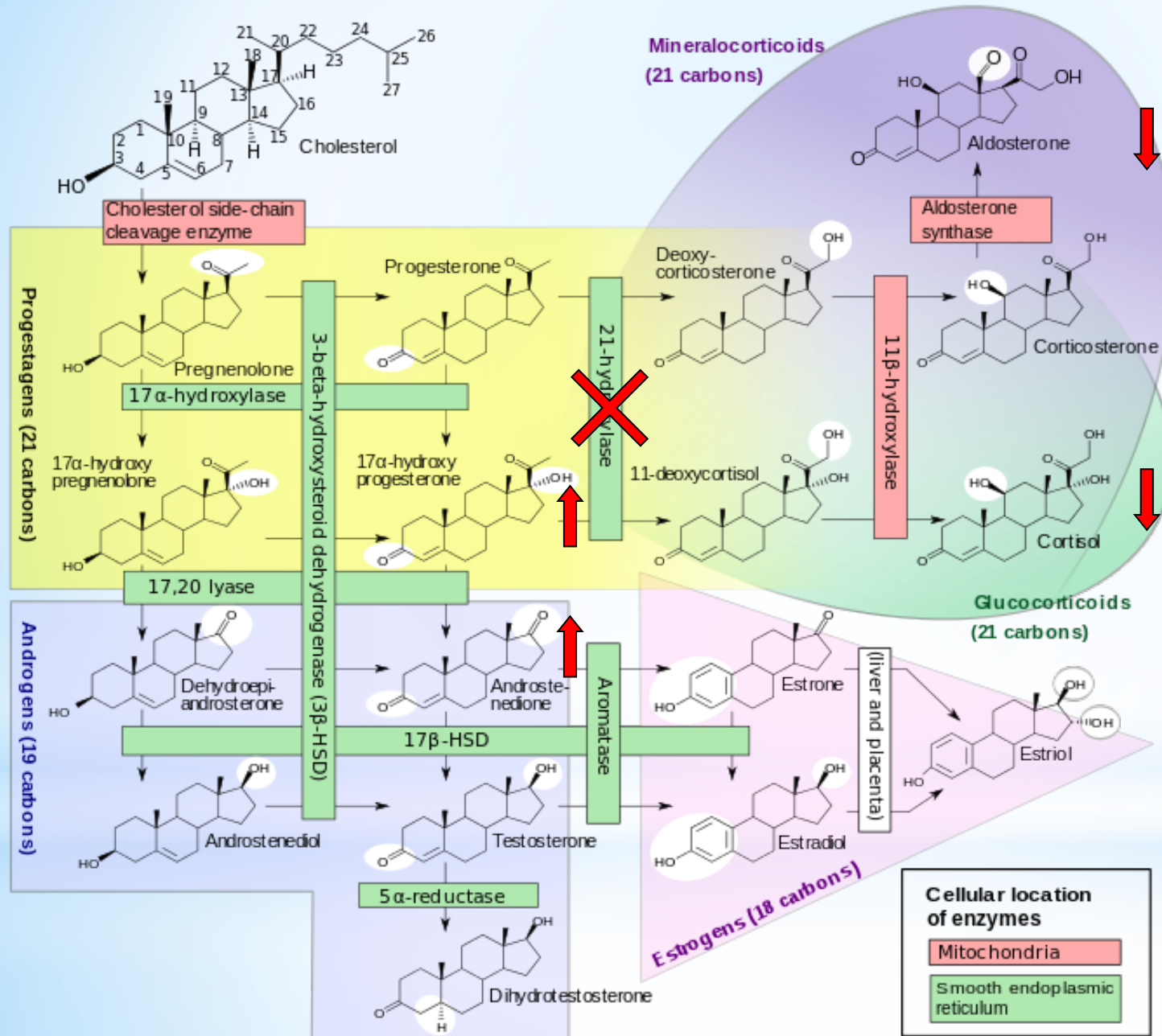


Negativ feedback regulering på HtHfBb-aksen

Steroidsyntesen



Steroidsyntesen



Cut-off varierer i forhold til fødselsvekt og gestasjonsuke

- For å gjøre en korrekt evaluering av screeningresultatet trenger vi disse opplysninger:
 - » Fødselsvekt
 - » Gestasjonsalder

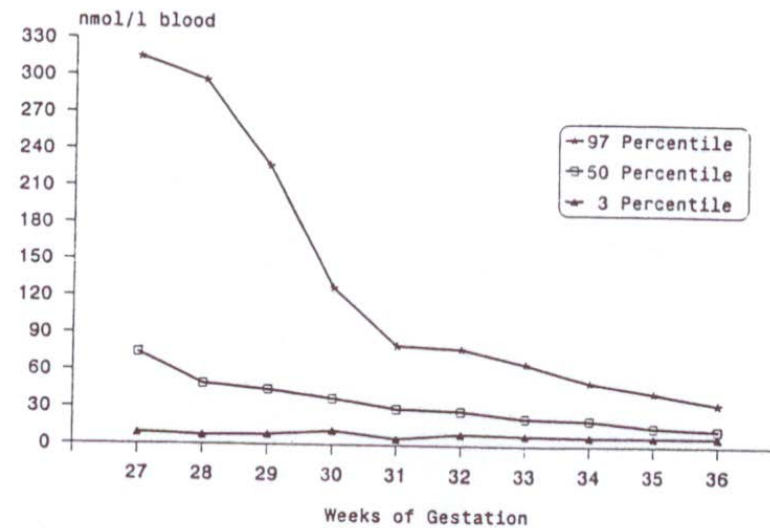
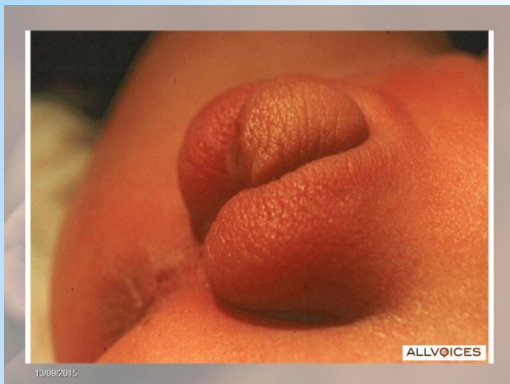


Fig. 1. Levels of 17α -OHP according to gestational age. The curves show the 3rd, 50th and 97th centiles, respectively. For newborns with a gestational age of more than 36 weeks, a cut-off value of 30 nmol/l blood was used. The number of observations per group ranges from 13 (week 27) to 384 (week 36).



- Insidens: 1:20.000 i Norge (Nermoen et al. 2010)
- Hovedmarkør 1.tier CAH: 17α -hydroksyprogesteron (17-OHP)
- Defekt i kortisol- og evt. aldosteronsyntesen i binyrebarken
 - Medfører varierende grad av kortisol- og aldosteronmangel
- 21-hydroksylasedefekt (mutasjoner i *CYP21A2*), >95%
 - Salttapende kriser og binyrebarksvikt
 - Virilisering av genitalia og tidlig pubertet

Hva kan vi oppnå ved å screene for CAH?

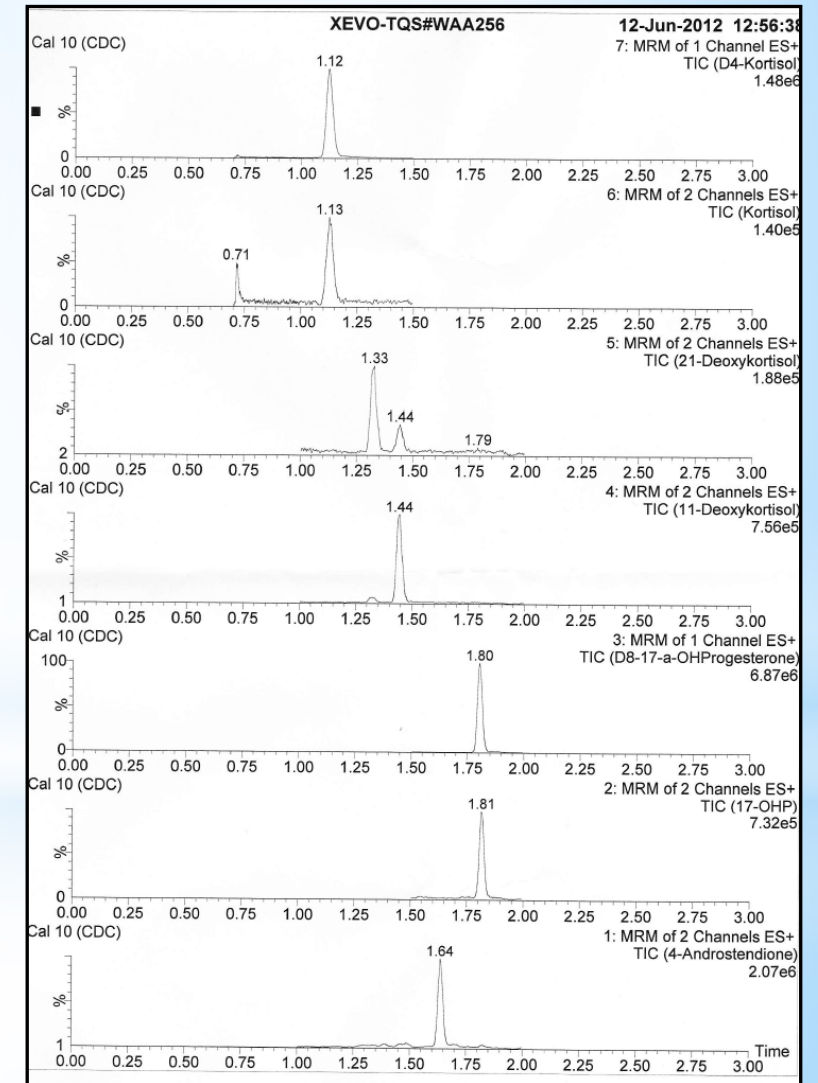
- Ved å påvise CAH før barna utvikler symptomer kan vi bidra til å hindre salttapende kriser, som kan være dødelige.
- Svenske erfaringer: Ca. 50% av de nyfødte med CAH (25% jenter/75% gutter) var sendt fra fødeavdelingen som "friske".
- Screeningen vil også forkorte tiden med feil kjønnsbestemmelse av viriliserte jenter
- Tidlig diagnose for barn med pubertas precox og kortvoksthet

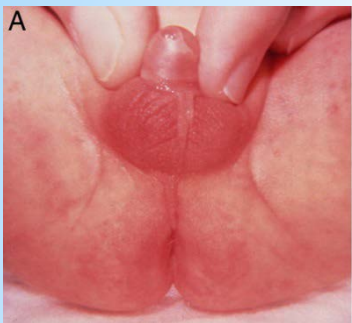
- Høyt antall falske positive fra 1.tier (immunoassay)
- Kryss-reaktivitet immunoassay (Wong *et al.* 1992)
 - Steroidsulfater
 - 17-hydroksypregnenolon-sulfater
- Forhøyet konsentrasjon av 17-OHP og 17-hydroksypregnenolon hos premature barn (Hingre *et al.* 1994)

* 2.tier-analyse CAH LC-MS/MS

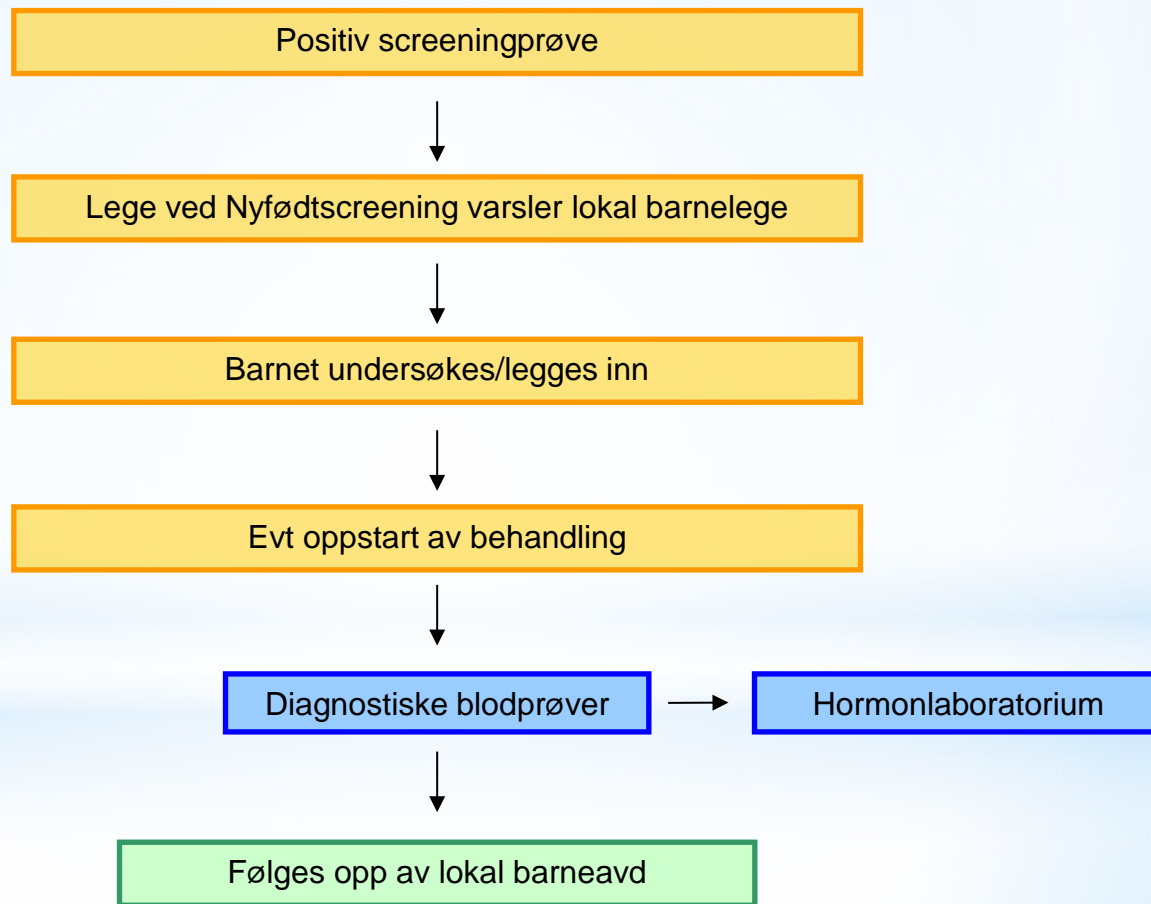
Steroidprofil (UPLC-MS/MS)

- * Kortisol
 - * 17-OHP
 - * Androstendion
 - * 21-deoksykortisol
 - * 11-deoksykortisol
- * Ratio: $\frac{[17\text{-OHP} + \text{androstendion}]}{[\text{kortisol}]}$





Kongenital binyrebarkhyperplasi

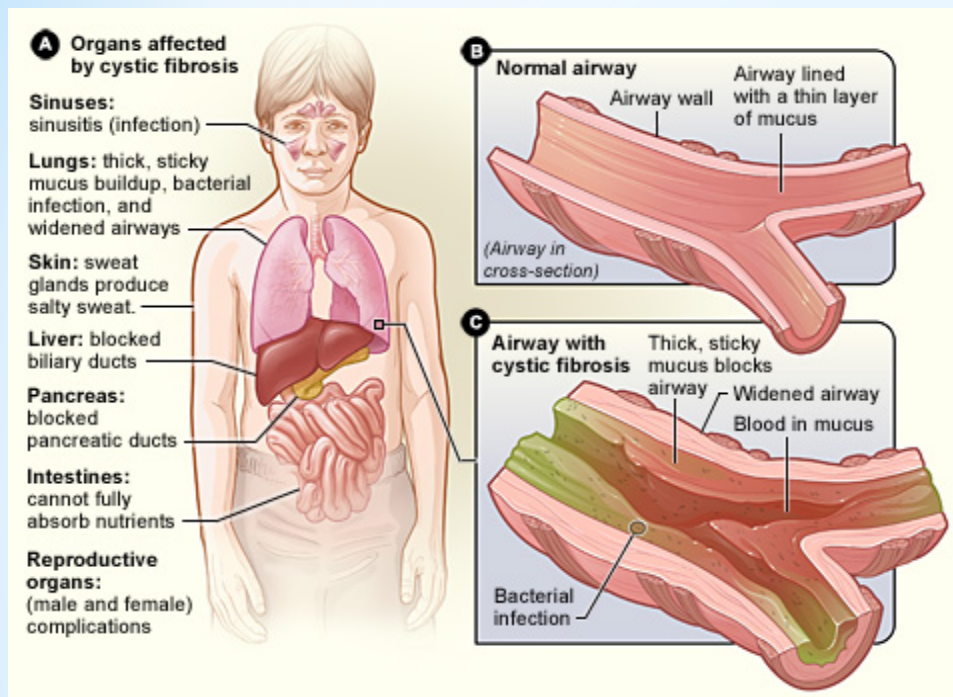


Nyfødte med forhøyet 17OHP, som har blitt meldt ut pr. 1.10.2017

	HSØ	HV	HM-N	HN	I alt
CAH	3	0	0	0	3
Falsk negativ	0	0	0	0	0
Falsk positiv	0	0	0	0	0
Ikke avklart Mangler svar på genetisk us.	3	0	0	0	3
Gutt	2				2
Pike	1				1



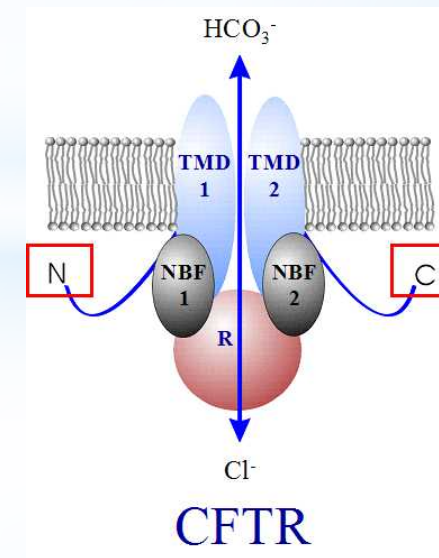
* Cystisk fibrose - CF



- * Insidens: 1 pr 5000 nyfødte skandinavia)
- * Autosomal recessiv arvegang
- * Sykdommen skyldes mutasjoner i CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)-genet på kromosom 7, som koder for dette kloridkanal protein: CFTR
- * CFTR regulerer elektrolytt og væsketransport over epitelialcelle membranen
- * Mangel på eller unormal funksjon av CFTR fører til endret sammensetning av sekret (økt viskositet) i exokrine kjertler.

• Nyfødte:

- Tarmdilatasjon/Mekoniumileus: oppdages intrauterint ved UL
- Rectal prolaps
- Prolongert icterus
- Pancreas insufficiens



* Barn er i regelen symptomfrie når nyfødtscreeningen gjøres i 3. levedøgn

* Unntak(i nyfødtperioden):

* Tarmdilatasjon/Mekoniumileus: oppdages intrauterint ved UL

* Rectal prolaps

* Prolongert icterus

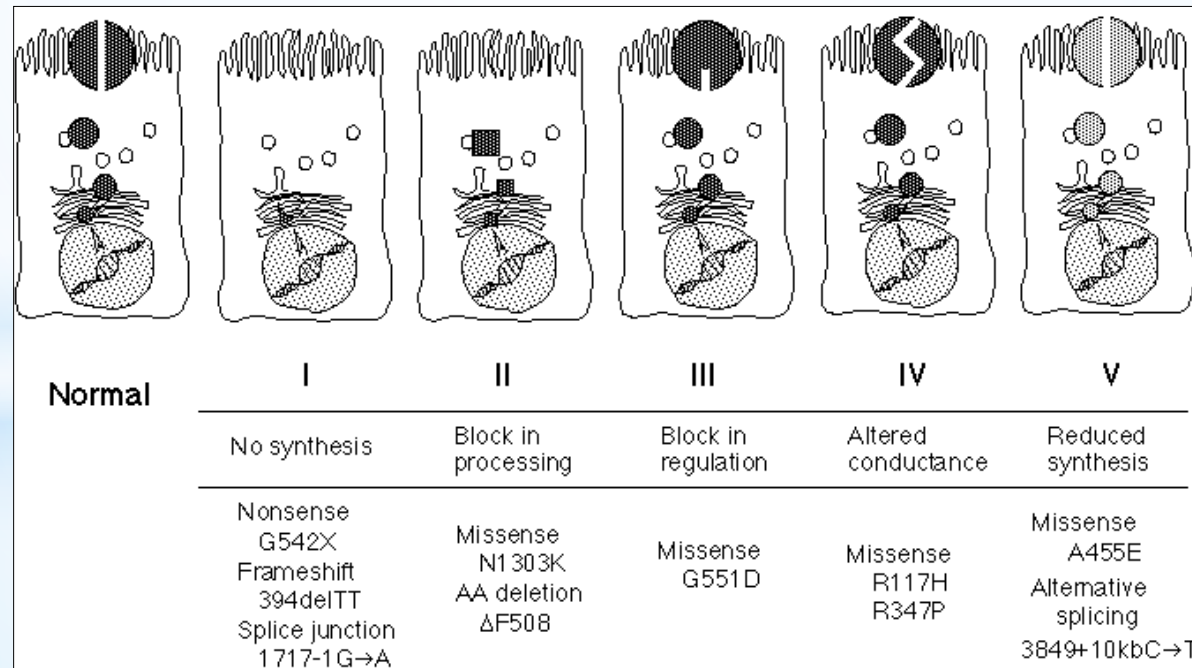
* Pancreas insufficiens

* Cystisk fibrose

- * Øvre luftveier: sinusitt - polypose
- * Nedre luftveier: sekretoppbygning kronisk hoste - recidiverende bakterielle infeksjoner (pseudomonas aeruginosa - Staph. aur.)- kronisk hypoksi - bronkieektasier - atelektaser pneumothorax - respiratorisk svikt
- * Exokrin pankreasinsuffisiens (85%)- pankreatitt - malnutrisjon diabetes
- * Clubbing og urglassnegler
- * Lever: prolongert icterus - steatose - biliær cirrhose. Galdeveisfibrose
- * Tarm: Mekonium ileus - invaginasjon - rectal prolaps
- * Nyresten - nyresvikt
- * Metabolsk alkalose (hyponatremisk/hypokloremisk)
- * Forsinket pubertet - infertilitet - osteoporose

Er det symptomer på CF før screening vil screeningprøven være viktig for rask bekrefte en mistanke om CF og for raskt å identifisere aktuelle mutasjoner.

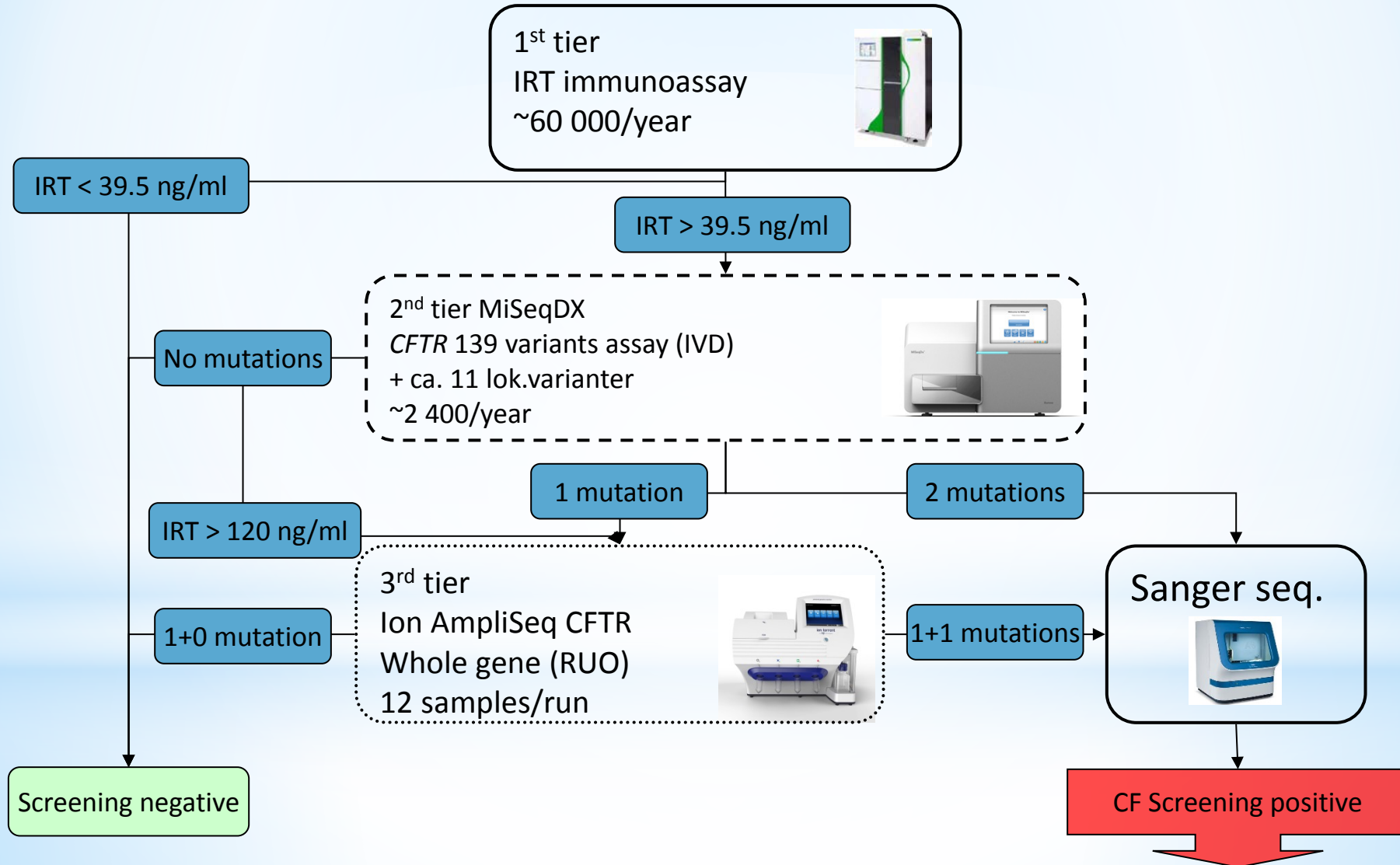
Disse mutasjoner vil kunne si noe om årsak på cellenivå, forventet sykdomsgrad og sannsynlig fenotype.



* ImmunoReaktivt Trypsinogen (IRT)

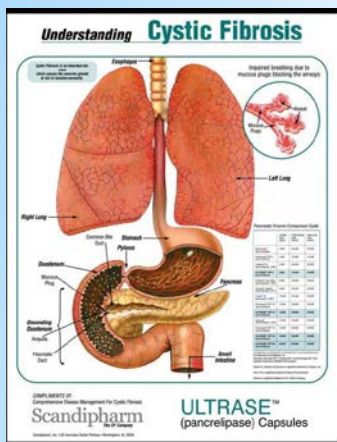
- * IRT nivå kan være normalt hos barn med CF og meget forhøyet hos friske barn.
- * IRT nivå og persentiler varierer i forhold til rase, fødselsvekt, GA og i mindre grad av kjønn.
- * Immunoassay er billig og egner seg til masseundersøkelse men gir altså en høy andel av falsk positive.

* Screening algoritme

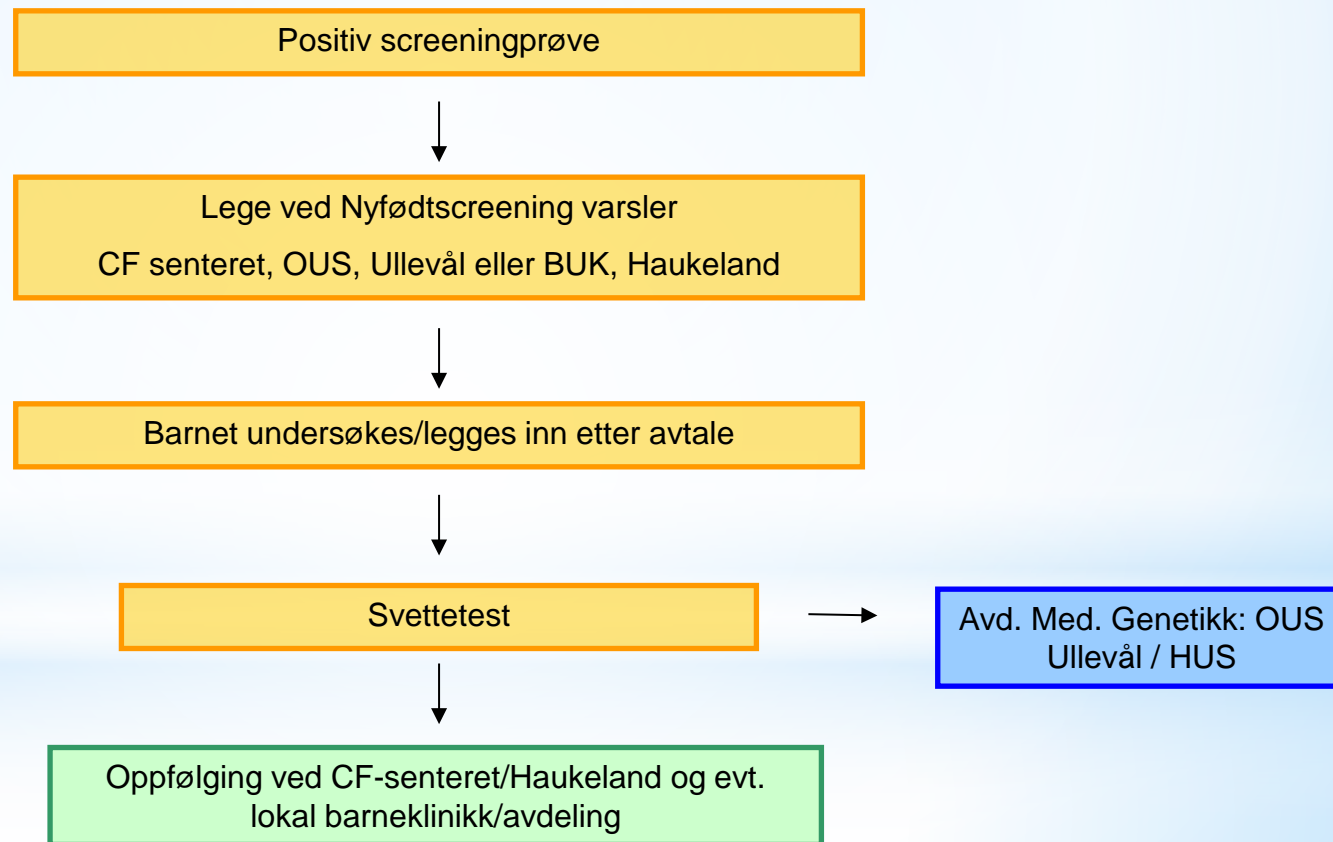


* Mer enn 2000 mutasjoner i CFTR genet er funnet

* Bare noen få hundre oppfyller kliniske og funksjonelle kriterier for cystisk fibrose



Cystisk fibrose



Nyfødte, som har blitt meldt ut som en mulig CF pr. 1.10.2017

	HSØ	HV	HM-N	HN	I alt
Varslet som mulig CF	10	3	1	0	14
Bekreftet CF	5	0	0	0	5
Meldt friske	0	0	0	0	0
Fortsatt ikke ferdig utredet	1	0	0	0	1
Mangler tilbakemelding	4	3	1	0	8



Lofoten, July 2017