

Retningslinjer for oppstart behandling av **Multipel acyl-CoA dehydrogeneringsdefekt (Glutarsyreuri type II)** med utgangspunkt i et positivt screeningfunn

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødscreeningen), T: 23073179/23072791 evt 23070000, calling 26923/22791. Etter kl 16: Vakthavende barnelege OUS RH: Tlf 2307 0000, 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, CK, troponin, urinstoff, kreatinin, bilirubin, ammoniakk , urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket "gjentatt screening" sendes Nyfødscreeningen OUS RH

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet. Plasma acylkarnitiner og aminosyrer, s-carnitin (fri og total), frie fettsyrer, 3-OH butyrat, urin til metabolsk screening (organiske syrer), laktat/pyruvat. 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) kontinuerlig på sonde.
 - Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv glukose 15 % med elektrolytter.
 - Start Riboflavintilskudd 50 mg x 1-2
 - Innen 36-48 timer må minst 0,5 gr prot/kg/døgn gis- vurdere oppstart av balansert ernæring inkl. noe fett, men ikke Monogen.

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av **Multipel acyl-CoA dehydrogeneringsdefekt (Glutarsyreuri type II)** med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Stikkord/ Synonymer: Multipel acyl-CoA dehydrogenase defekt (MADD), glutarsyreuri type II, GA-II, Elektron transfer flavoprotein (evt dehydrogenase) (ETF) defekt

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Sykdomsgruppe: Defekt i nedbrytning av fettsyrer og aminosyrer

Screeningfunn: Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av acylkarnitinene C5 og C5DC.

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: <1:100.000
- Autosomt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese

- Tilstanden skyldes defekter i flavoproteiner (Electron Transfer Flavoproteins, ETF og ETF-Q0) som igjen fører til sviktende funksjon av acyl-CoA dehydrogenaser fra fettsyre β oksidasjon, 2-methyl-butryl-CoA dehydrogenase, isobutryl-CoA dehydrogenase, glutaryl-CoA dehydrogenase, isovaleryl-CoA dehydrogenase, sarcosin dehydrogenase og dimethylglycin dehydrogenase
- Elektronoverføring fra dehydrogenasene til respirasjonskjeden svikter, noe som blant annet resulterer i energisvikt (reduert ATP) metabolsk acidose og akkumulering av toksiske metabolitter.
- Tilstanden skyldes mutasjoner i EFTA, EFTB og ETFDH genene

Sykehistorie og forløp:

- Sykdommen har stor variasjon i alvorlighetsgrad avhengig av restenzymaktivitet. De alvorligste formene debuterer ved fødsel med hypoglykemi, hyperammonemi, metabolsk acidose, hypotoni og hepatomegali. Tilstanden kan ha medfødte misdannelser (dilatert kardiomyopati, cystiske nyrer, migrasjonsforstyrrelser). Barna kan være dysmorfe og lukte fotsvette (samme lukt som isovaleriansyreemi da en av dehydrogenasene som er affisert er isovaleryl-CoA dehydrogenase). De fleste barna med neonatal form dør etter få uker eller måneder.
- Mildere former kan debutere etter nyfødtp perioden i forbindelse med infeksjoner og/eller faste med hypoketotisk hypoglykemi (dvs lavt blodsukker uten kompensatorisk økning i ketoner), leversvikt og/eller kardiomyopati (spesielt 1. leveår). Gradvis utvikling av muskelsvakhet og økt tretthet +/- leverpåvirkning er vanligste presenterende symptom hos ungdommer og voksne og noen kan også være uten symptomer.

Bekreftelse av diagnosen:

- Mønster av acylcarnitiner i plasma og organiske syrer i urinen, forholdet frie fettsyrer/3-hydroksybutyrat vurdert sammen med glukose, total og fritt carnitin i serum. Måling av fettsyre oksidasjon i lymfocytter er en god test på om det er en reell defekt i fettsyre oksidasjonen og kan gjøres etter avtale ved OUS Avdeling for medisinsk biokjemi (MBK) RH . Mutasjonsanalyser kan gjøres i Århus og ved Laboratory Genetic Metabolic Diseases (LGMD) of the Academic Medical Center of the University of Amsterdam, se <http://www.labgmd.nl>
- Organiske syrer er vanligvis ferdige 2 dager etter at prøven er mottatt, hvis ikke pasienten er svært syk - da kan det gjøres på dagen. 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:

- Ketose
- Sepsis
- Toksiner
- Karnitintilskudd
- **Defekter i riboflavintransporten**
- Etylmalonic encefalopati.

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- **Diett:** Behandling har ingen effekt ved de alvorligste medfødte formene. Mildere varianter kan respondere på en diett med høyt innhold av karbohydrater, fettrestriksjon og evt mild proteinrestriksjon. Unngå faste. NB: MCT fett er kontraindisert ved denne tilstanden. Man antar at et visst tilskudd av carnitin kan være gunstig (100mg/kg:3 doser). Riboflavin kan ha effekt ved milde former, men forsøkes hos alle (50 mg x 1-2). Tilstanden krever tett oppfølging og samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog.
- **Tilskudd av 3-hydroksybutyryl** (dvs ketonlegeme) som næring har vært forsøkt – se spesiallitteratur.
- **Vitaminer, kofaktorer og carnitin.** Riboflavin (50mg/kg x 2) forsøkes hos alle. Carnitin tilskudd gis til alle (100mg/kg: 3 doser po). Carnitin bør måles to ganger årlig.
- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer, oppstart SOS regime med glukosepolymer (for eksempel Energy Resource) ved sykdom ([glukosepolymer](#)). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som ” kritisk informasjon” i journal og som foreldre har papirversjon av.
- **Spesielle forhold som må følges opp:** Barna bør følges jevnlig for generell utvikling og lengdevekst. Carnitin bør måles to ganger pr år.

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 innleggelser 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: De alvorligste neonatale formene er letale og kan debutere før screeningresultatet er tilgjengelig. Hos dem med mildere former kan behandling redusere morbiditet og mortalitet. Pasienter med Riboflavin respons har best prognose.

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.

