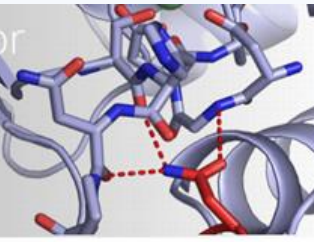


Nasjonal kompetansetjeneste for
medfødte stoffskiftesykdommer



Forside > Avdelinger > Barne- og ungdomsklinikken > Avdeling for nyfødtscreening > Nyfødtscreening

Nyfødtscreening

Nyfødtscreeningen har nasjonal behandlingstjeneste for screening av alle nyfødte sykdommer og for oppfølging av pasienter med fenylketonuri.

MSUD, IVA, MMA/PA
=Organiske acidurier

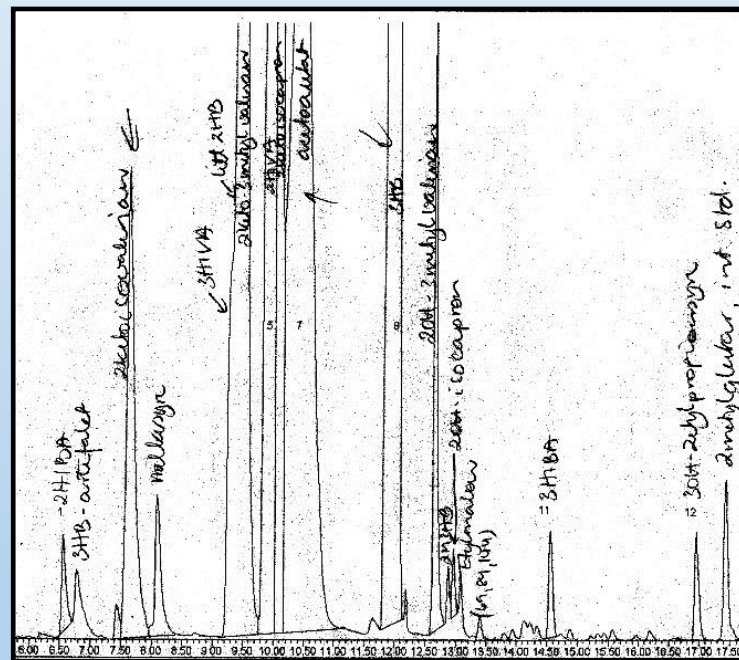
Trine Tangeraas, sept 2017

Hva skal jeg snakke om:

- Hva er og hvorfor heter det organiske acidurier= MSUD, IVA, MMA/PA. Litt biokjemi, hva er felles for sykdommene
- Gjennomgang av de enkelte sykdommene+beh forskning/ny behandling?
- Hva er en metabolsk krise og hvordan viser det seg frem?
- Hvordan behandler vi metabolske kriser?
- Nyfødtscreening

Hvorfor heter det organiske acidurier...

- ...når alle sykdommene skyldes defekter i nedbrytning av aminosyrer?
=>alle har karakteristiske organiske syrer i urinen når man gjør spesialanalyser, se bildet (som er uforståelig for ikke spesielt innvidde!)
- Felles: sykdommer med akutte stoffskiftekriser med ketondannelse/ketonuri (kan variere med MSUD)
- Kronisk diett med proteinrestriksjon og akutt behandling med SOS regime



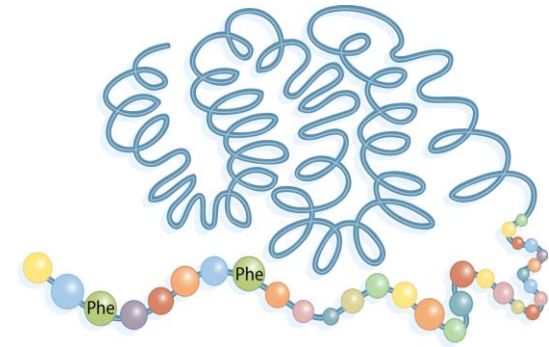
Hva er felles for sykdommene?

Alle er svært sjeldne: Fødes i snitt mindre enn ett barn i året med hver av disse sykdommene—noen går det flere år mellom (det fødes 60.000 barn pr år i Norge)

Folk flest aldri har hørt om tilstanden og heller ikke de fleste i vanlig norsk helsevesen; sykdommene har vanskelige navn og kanskje forbundet med noe skummelt/mystisk (vanligvis pga mangel på kunnskap)

Hva er proteiner?

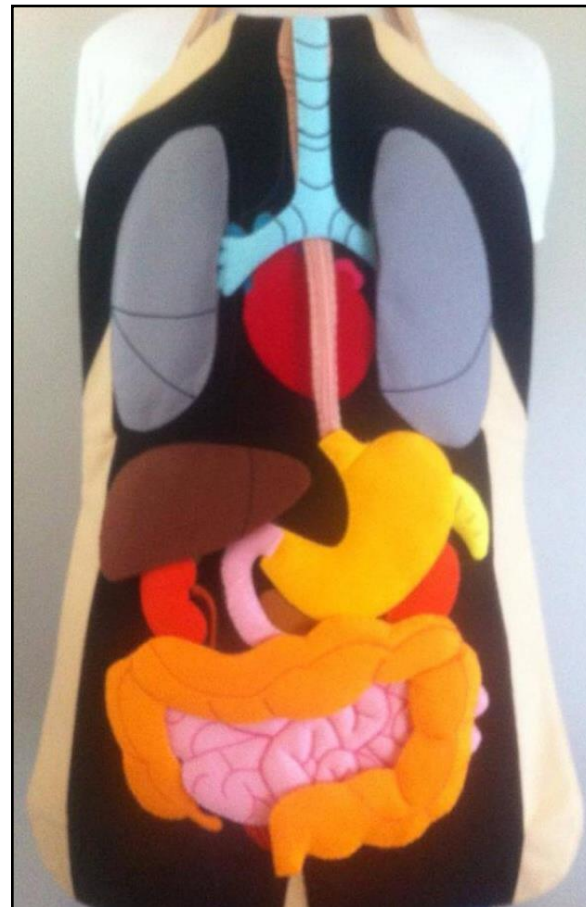
- Består av aminosyrer, 20 ulike
- Rekkefølgen på aminosyrene bestemmes av arvematerialet (genene)
- Feil rekkefølge på aminosyrene gir dårlig fungerende protein
- 9 essensielle aminosyrer som kroppen ikke kan lage selv → må ha via kosten



- Histidin
- Isoleucin
- Leucin
- Lysin
- Fenylalanin
- Metionin
- Treonin
- Tryptofan
- Valin

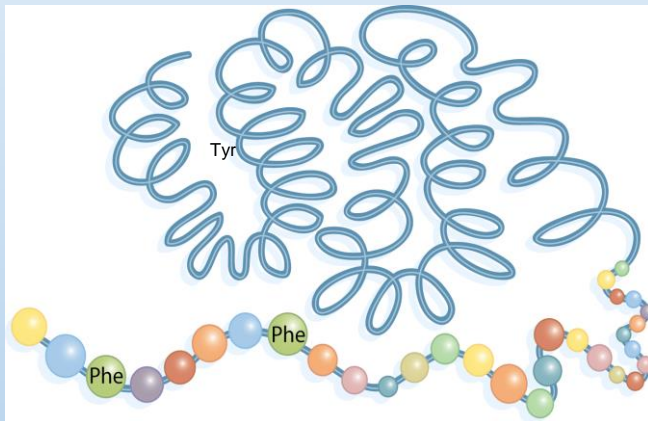
Proteiner bygges opp og brytes ned hele tiden

- Brytes ned når kroppen trenger energi eller når det er overflod av protein
- Protein brytes ned fra muskler og andre organer i kroppen, til ammoniakk
- Viktige aminosyrer resirkuleres
- Ammoniakk er giftig for hjernen
- Ammoniakk omdannes til urinstoff i leveren og skilles ut i nyrene



Hva er felles for sykdommene?

Visse aminosyrer må begrenses mer eller mindre



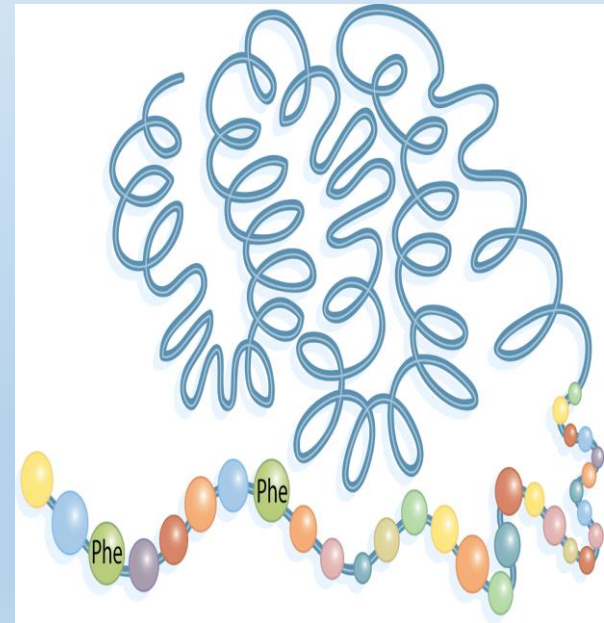
glycin alanin
leucin
asparagin cystin tryptofan
serin treonin isoleucin
metionin aspartamsyre
glutaminsyre valin tyrosin
arginin
lysin fenylalanin
histidin glutamin
prolin

Essensielle aminosyrer, n=9

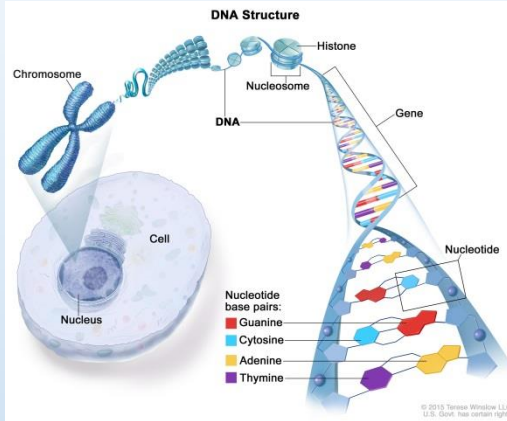
Essensiell betyr at kroppen ikke kan lage aminosyrene selv, men er avhengig av tilførsel fra mat

Hva er felles for sykdommene?

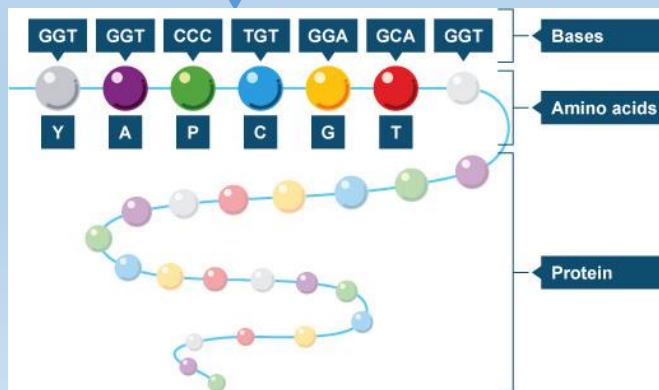
- Sykdommene varierer i alvorlighetsgrad (noen sykdommer mer enn andre)
- Mer eller mindre spesialdiett med mer eller mindre begrenset mengde protein
- Alle sykdommene kan gi hjerneskade dersom man ikke behandler/forebygger
- Alle er (derfor) inkludert i nyfødtscreeningen



Sykdommene er arvelige på samme måte

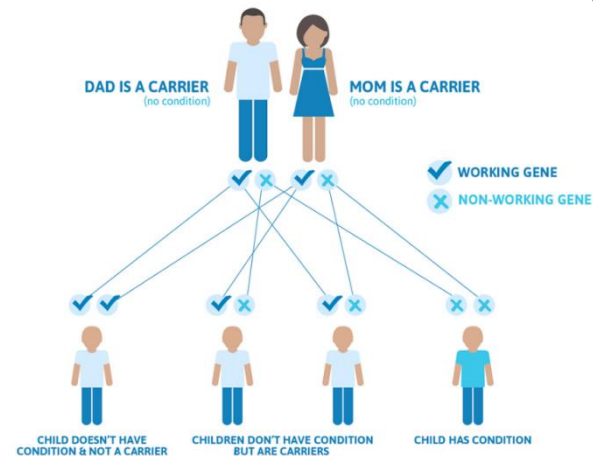


DNA er oppskriften/koden i og til alle celler. Oppskriften «oversettes» til et protein: Aminosyrerekkefølgen bestemmer proteinet



Dersom DNA oppskriften er feil (det har skjedd en endring i koden) vil det avleste resultatet bli feil og proteinet som har en spesiell jobb i cellen, fungerer ikke. For å bli syk med IVA, MSUD, MMA eller PA må oppskriften for proteinet være feil hos begge foreldre (kalles autosomal recessiv arv). Hvis man bare har feil på det ene DNA molekylet (alle mennesker har arvet et fra far og et fra mor) blir man ikke syk; det kalles å være bærer: 25% sjanse ved hvert svangerskap å få et barn med sykdommen

Autosomal Recessive Inheritance Pattern



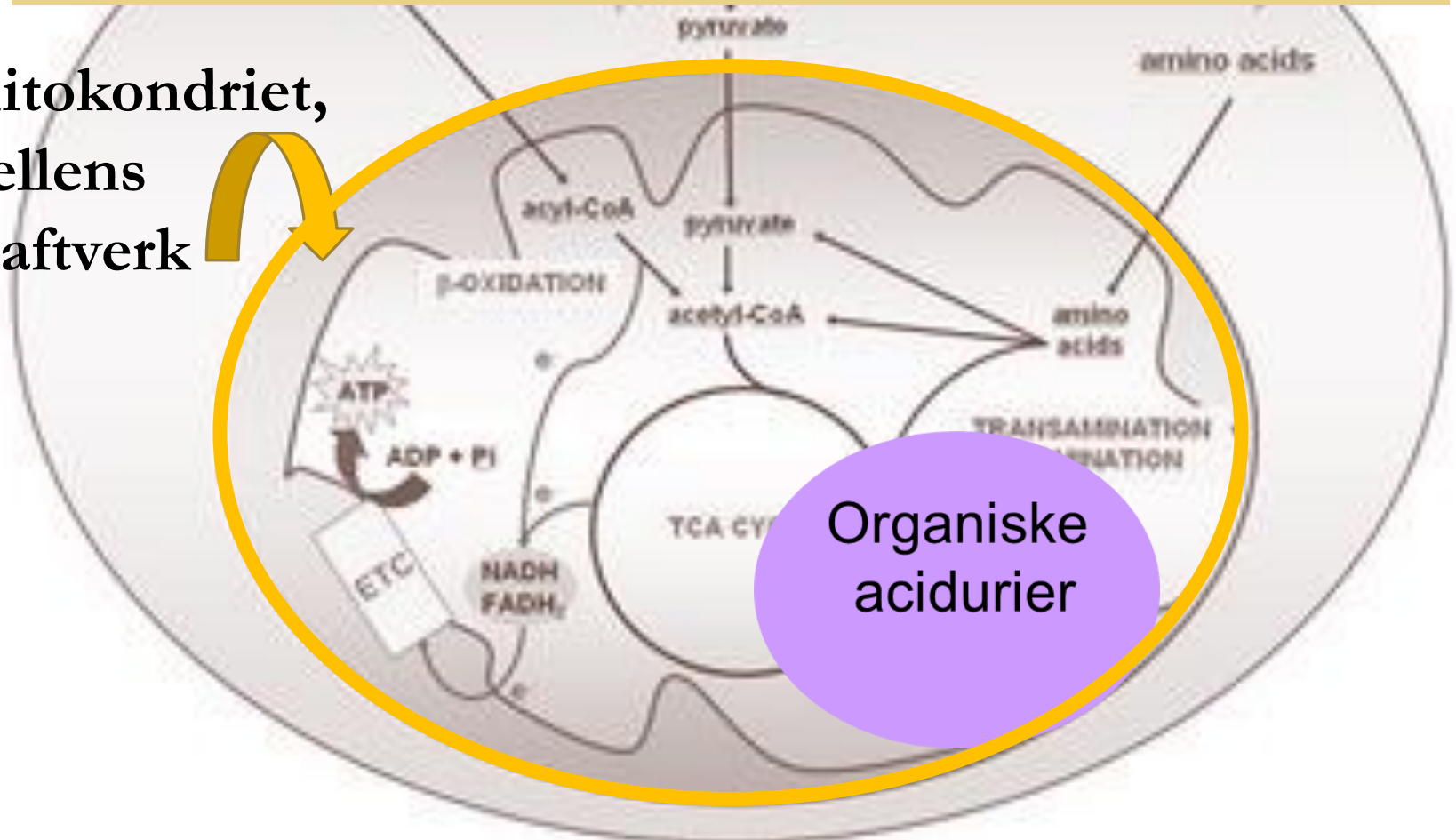
LIPIDS

CARBOHYDRATES

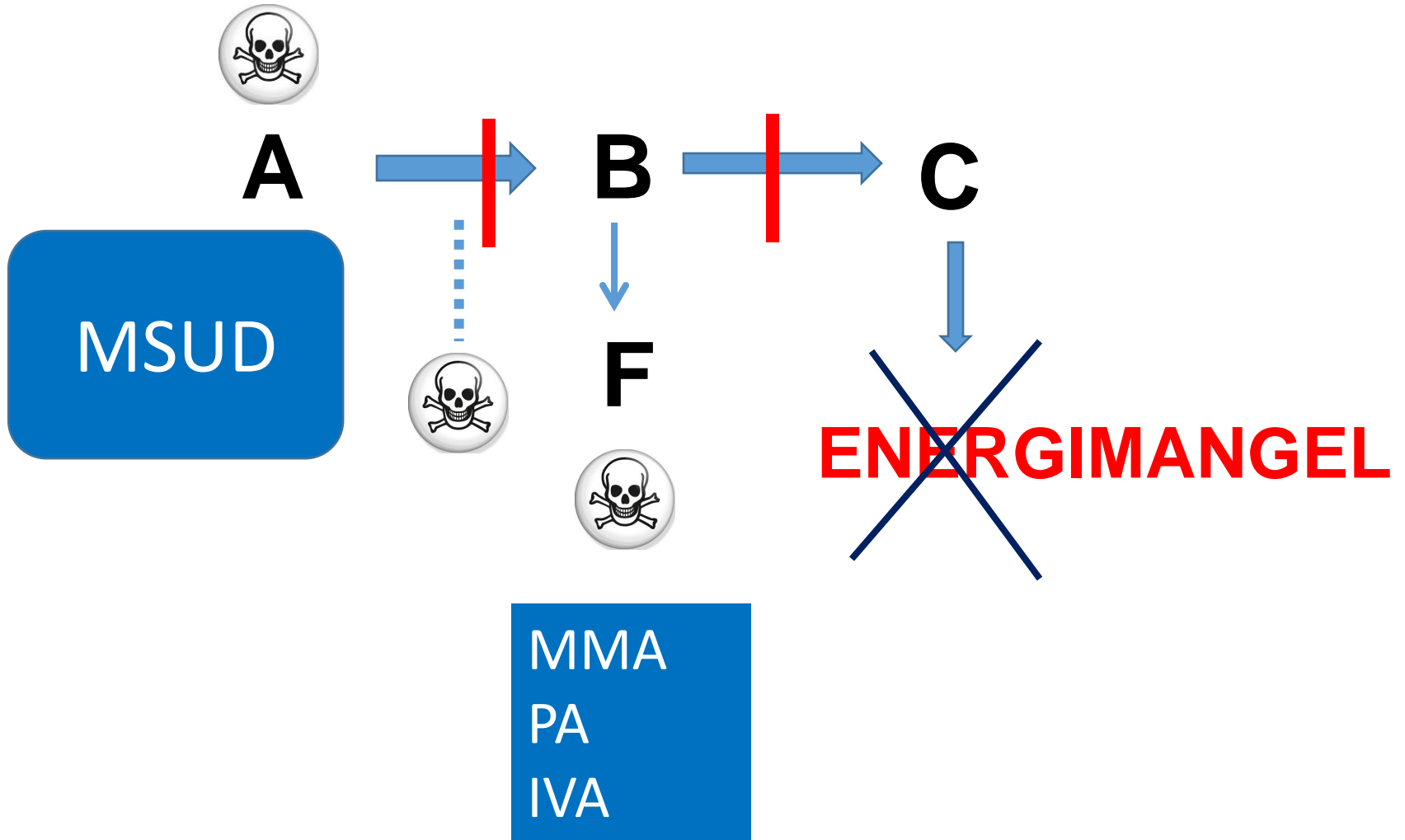
PROTEINS

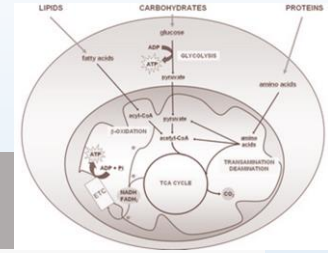
Stoffskiftefeilen til organiske acidurier sitter i mitokondriene, sykdommen medfører at mitokondriene og energiomsetningen i kroppen kan blir forgiftet

**Mitokondriet,
Cellens
kraftverk**



Stoffer omsettes ved samlebandsprinsippet:





Organiske acidurier-biokjemi



Leucine



2-Oxoisocaproic

Valine



2-Oxoisvaleric

Isoleucine



2-Oxo-3-methylvaleric

MSUD



Mitokondrie membranen



Isovaleriansyreemi

Isovaleryl-CoA

3-Methylcrotonyl-CoA



3-Methylglutaconyl-CoA

3-OH-3-Methylglutaryl-CoA

Threonine
Methionine
Fatty Acids
Cholesterol

2-Methylmalonic acid semialdehyde



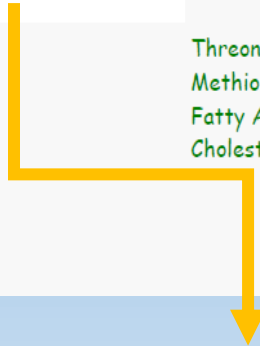
Propionyl CoA

Propionsyreemi

2-Methylmalonyl-CoA

Metylmalonsyreemi

Succinyl CoA



Når debuterer sykdommene?

De mest alvorlige tilstandene viser seg timer til dager etter fødsel-når navlesnoeren(mors «dialysemaskinen») er kuttet....



Når presenteres organiske acidurier?



Ca 50% debuterer i første leveuke, de barna har minst restaktivitet i enzymet som skal omdanne aminosyrene

- De sykeste kan få symptomer allerede første leveuke. Morkaken/mors lever som har ernært barnet under svangerskapet er borte.
- De første dagene får barnet lite mat før melkeproduksjon er i gang (noe friske barn tåler)
- Påfyll av proteiner i melk som de ikke tåler
- Noen barn blir først syke senere første leveår når de får sin første infeksjon/faster—eller senere i barndommen

Metabolsk sykdom kan likne på andre sykdommer = utfordrende

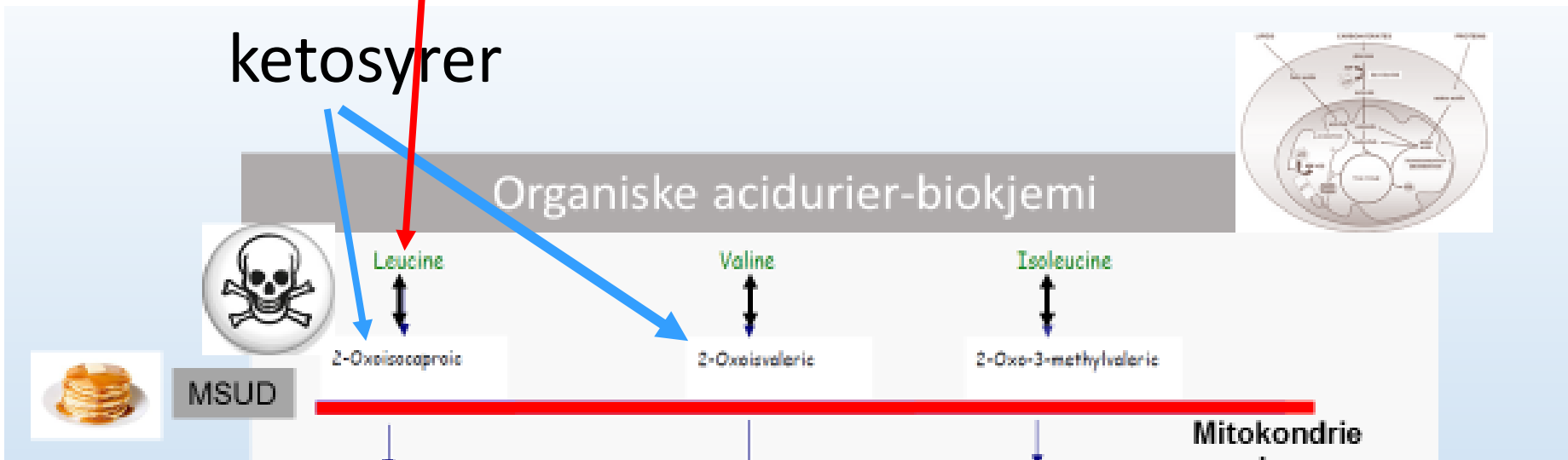
- Små barn har et begrenset repertoar av sykdomssymptomer: Legene kan ikke ut i fra symptomene si sikkert hva som feiler barnet:
- symptomene overlapper med vanlige sykdommer slik som
- Hjernehinnebetennelse, blodforgiftning, diabetes, forsinket utvikling, mistrivsel
- De fleste barn med IVA/MMA/PA/MSUD debuterer med en akutt metabolsk krise, men barna kan også presentere seg mer langsomt med manglende trivsel, dårlig appetitt og vekt oppgang og virke kronisk syke
- Noen ganger har barnet gjentatte metabolske kriser som det kommer seg fra før diagnosen stilles og dersom de metabolske prøvene tas når barnet er i frisk fase er det ikke



MAPLE SYRUP URINE DISEASE

-En sykdom hvor symptomer og sykdommen mest rammer hjernen

MSUD: **Leucin** og ketosyrer (som Leucin omdannes til, se tegning) er særlig giftige for hjernen



Maple Syrup Urine Disease-MSUD

-navn fordi under krise kan det lukte som brent sukker/Karri



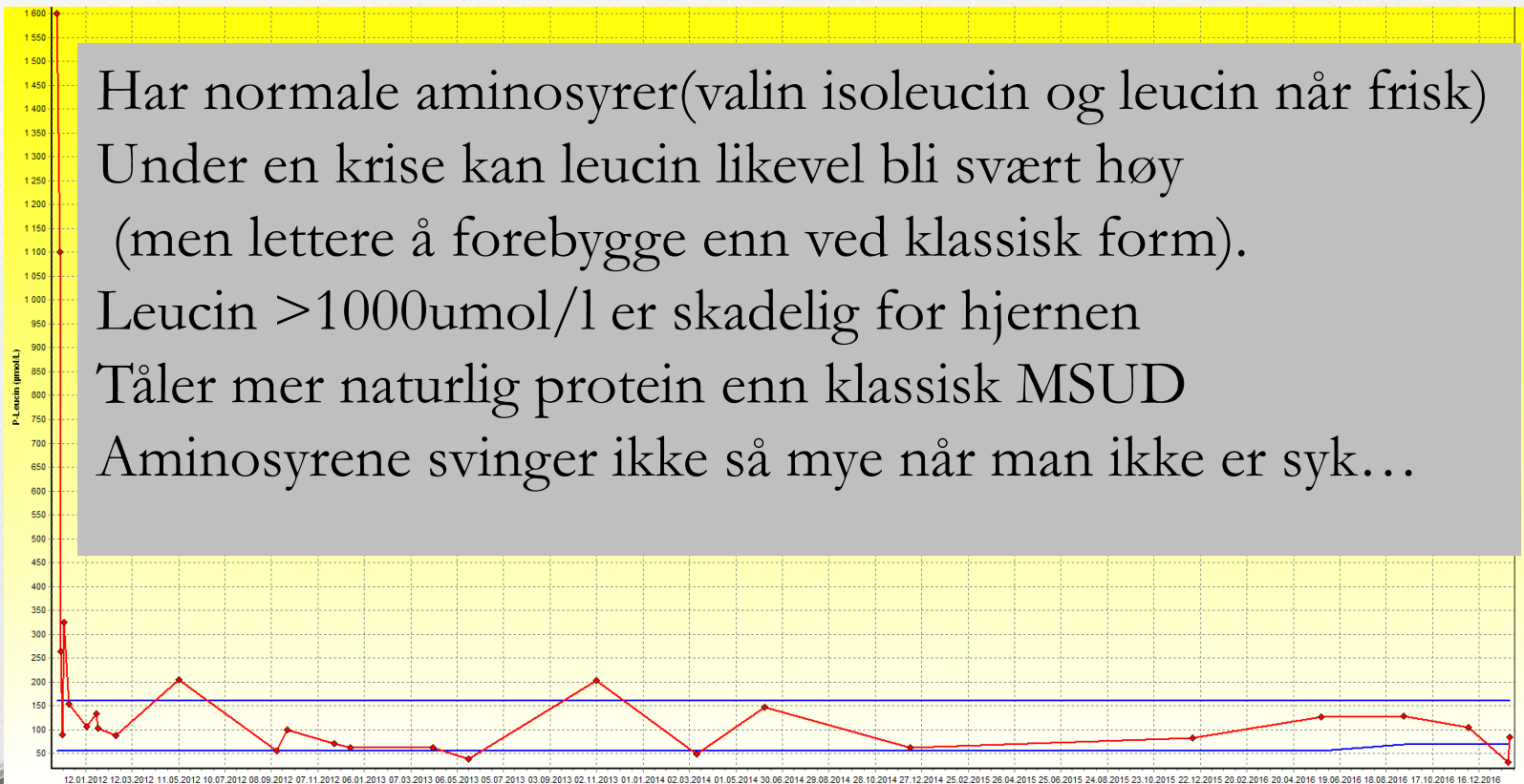
- **Klassisk form (mest alvorlig)-debuterer i nyfødtperioden**
- Intermediær form
- **Intermitterende form(vanligst i Norge)**

Klassisk og intermitterende MSUD er «nesten to ulike sykdommer», Norge har flest milde former i motsetning til andre land i Europa

Intermitterende MSUD

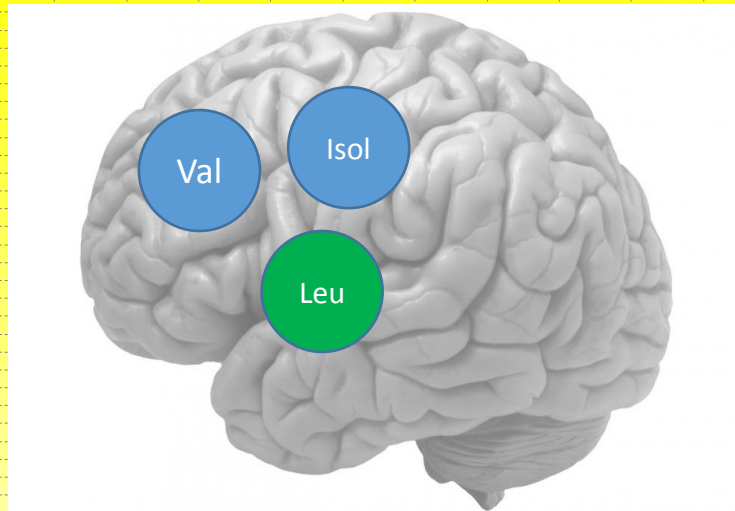
spørsmål fra deltaker; hvor skadelig er det når aminosyrene svinger?

Har normale aminosyrer (valin, isoleucin og leucin når frisk)
Under en krise kan leucin likevel bli svært høy (men lettere å forebygge enn ved klassisk form).
Leucin >1000 $\mu\text{mol/l}$ er skadelig for hjernen
Tåler mer naturlig protein enn klassisk MSUD
Aminosyrene svinger ikke så mye når man ikke er syk...

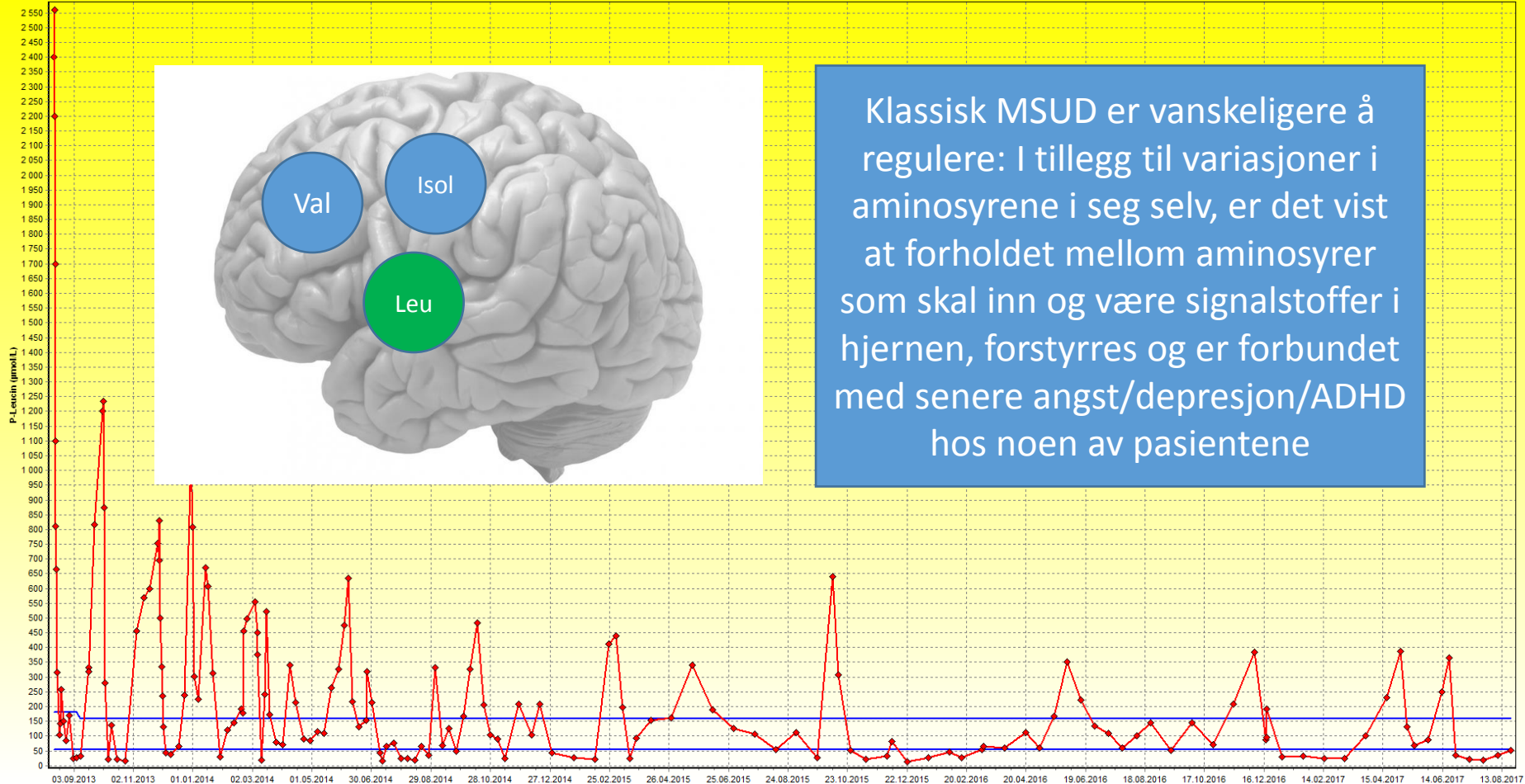


Maple Syrup Urine Disease-klassisk type

- spørsmål fra deltaker; hvor skadelig er det når aminosyrene svinger?



Klassisk MSUD er vanskeligere å regulere: I tillegg til variasjoner i aminosyrene i seg selv, er det vist at forholdet mellom aminosyrer som skal inn og være signalstoffer i hjernen, forstyrres og er forbundet med senere angst/depresjon/ADHD hos noen av pasientene



Behandling MSUD-frisk fase

Klassisk MSUD

- Streng proteinrestriksjon
- Proteinerstatning er viktig
- Ofte tilskudd av valin/isoleucin
- Regelmessige måltider
- Aminosyrekontroller hver uke/hver 2-3.uke

Intermitterende MSUD

- Tåler mer protein
- Noen har litt proteinerstatning i tillegg
- Sjeldnere behov for aminosyremålinger i frisk fase, men kontroll når syk

MSUD barn: 20 kg

-forskjell i alvorlighetsgrad vist med ost!

Intermitterende MSUD

- Protein som tåles på en dag vist i ost: 40 gram protein



Klassisk MSUD

- Naturlig protein som tåles på en dag vist i ost: 5 g protein



Laget av KEF Elisabeth Elind

Oppsummert-MSUD

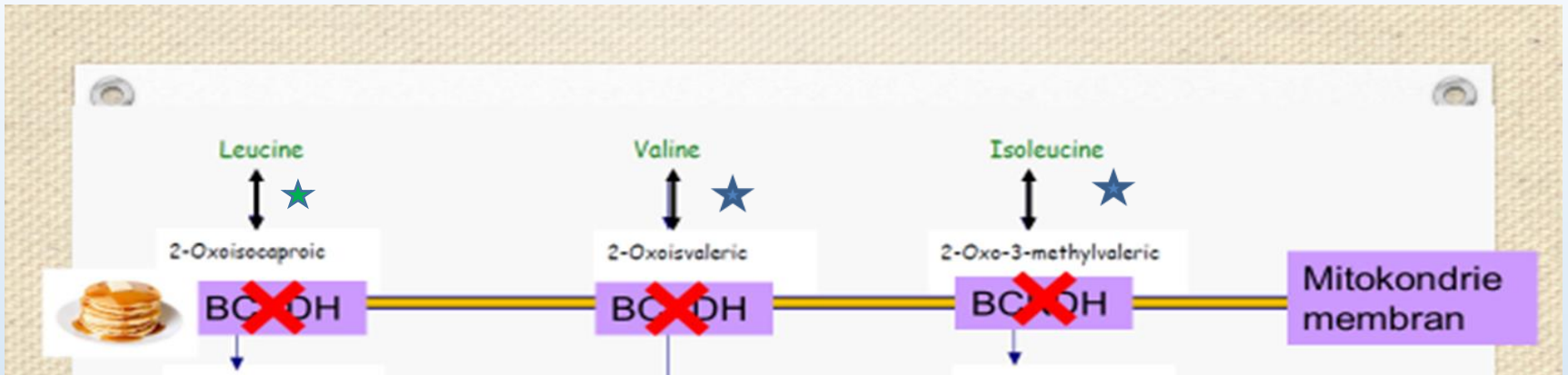
-Hvor skadelig at aminosyrer svinger?

- Intermitterende MSUD ; der svinger/varierer aminosyrene leucin/valin/isoleucin på et lavt nivå når personen er frisk-dvs lite betydning i frisk fase
- Intermediær og klassisk MSUD har varierende aminosyrer i frisk fase og uten proteinrestriksjon vil verdiene alltid være for høye
- Ved klassisk MSUD er antall aminosyremålinger avgjørende for prognosen senere i livet

Reservoar ovenfor demningen/blokkaden

Dersom vannet ikke reguleres hopper det opp og går over sine bredder. MSUD er en tett demning for aminosyrene leucin, isoleucin og valin: Siden «demningen er tett for omsetningen av aminosyrene, må vi redusere tilførselen av «naturlig protein» for å unngå «oversvømmelse» særlig av leucin og ketosyrer som er giftige





Ved OUS forskes det på om 1) man også blir syk av MSUD fordi demningen er tett og det ikke blir dannet viktige fettsyrer nedenfor blokket/demningen og om tilførsel av oddekjedede fettsyrer kan hjelpe (museforsøk)

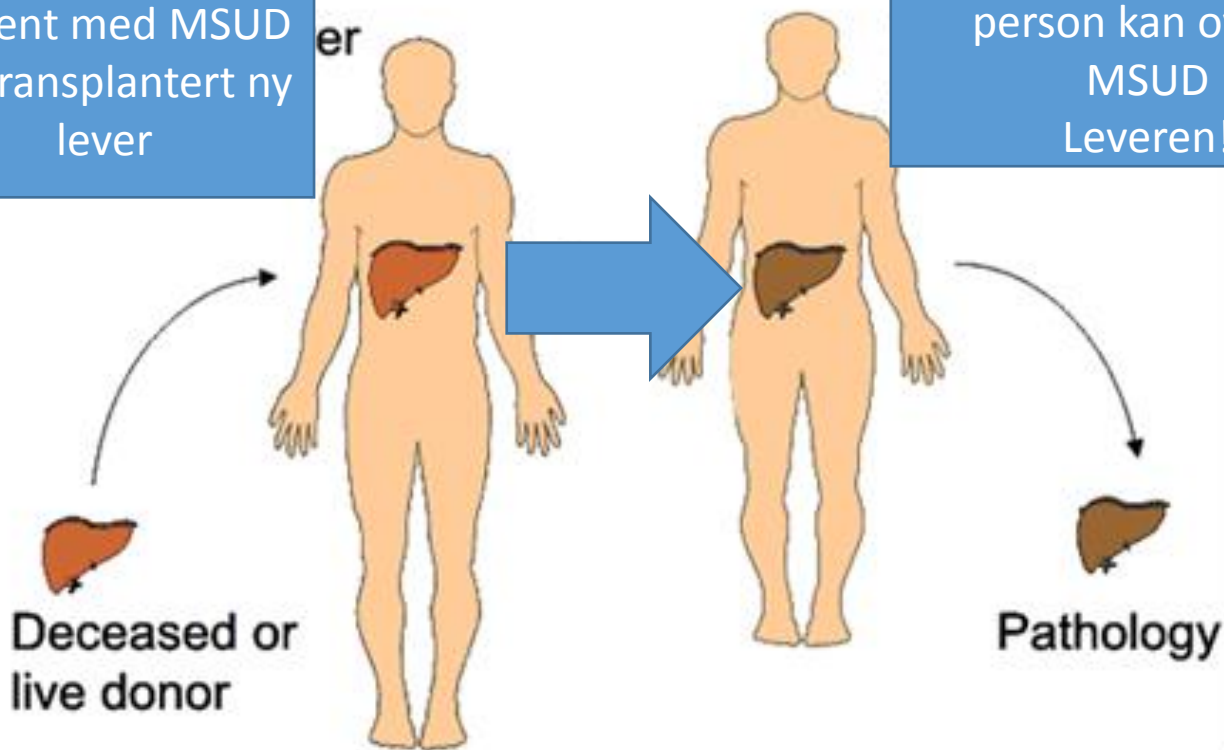
2) Det forskes også på om man kan «flytte» blokket/demningen høyere opp der leucin omdannes til ketosyrer, se ★

«Ny behandling» klassisk MSUD levertransplantasjon

Domino liver transplantation – the Concept

Pasient med MSUD
får transplantert ny
lever

En annen leversyk
person kan overta
MSUD
Leveren!



Person med MSUD kan spise nær normal kost etter transplantasjon men må bruke Medisiner resten av livet pga levertransplantasjon

Metylmalonsyreemi og propionsyreemi

Norges historie- Stokke beskrev MMA først i verden!

Sweden and Norway

Methylmalonic Acidemia

A new inborn error of metabolism which may cause fatal acidosis in the neonatal period¹

O. STOKKE,* L. ELDJARN, K. R. NORUM, J. STEEN-JOHNSEN & S. HALVORSEN
Institute of Clinical Biochemistry, and Pediatric Research Institute, Department of Pediatrics,
University of Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Norway



concomitantly and independently was discovered and described by Oberholzer and coworkers.¹⁹ It was a weekend in September 1967. Stokke, Try, and Eldjam were working with the fatty acid metabolism in Refsum's disease. I was a resident at the Department of Pediatrics at Rikshospitalet and was on duty during the weekend when a newborn child was referred to the wards. The mother had previously lost two children; both died a few weeks after birth. The newborn child was healthy on the first day, but on the second day, she developed a severe acidosis. The child smelled somewhat strange, and if I could smell it, then probably the gas chromatograph could, too. I took some urine with me to the Institute of Clinical Biochemistry. Odvar Stokke and Lorentz Eldjam started to hunt for an unknown organic acid found in the urine in large amounts. This included a trip in a small private airplane from Oslo to Stockholm with a colleague physician as a pilot and Stokke, the urine, and the isolated compound as passengers. The destination was the mass spectrometer of Professor Ryhage at the Karolinska Institute. The unknown organic compound was isolated as methylmalonic acid, and a new disease was described.

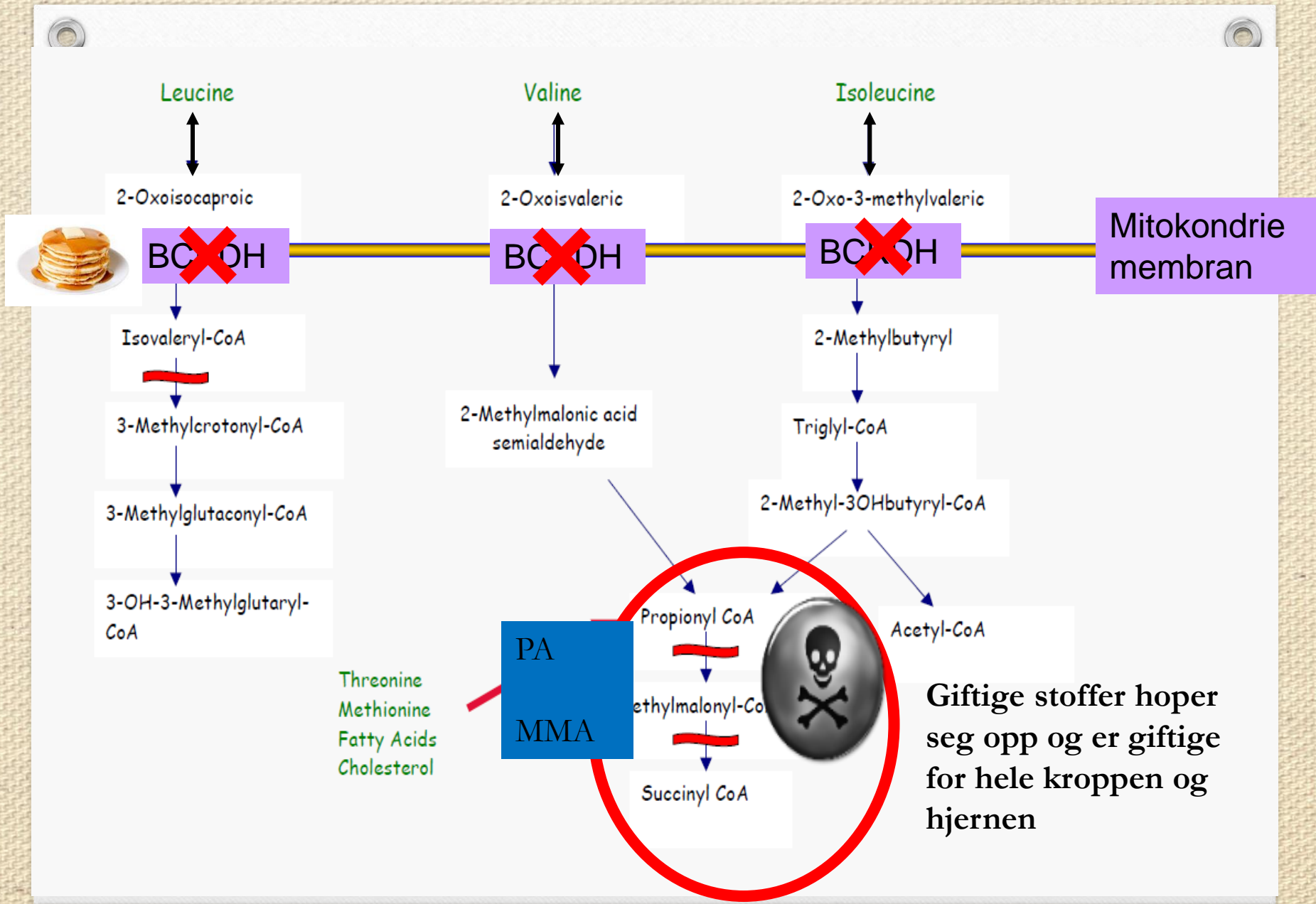
Stokke et al 1967, Oberholzer et al 1967

Norum R 1986

Metylmalonsyreemi

Propionsyreemi

- Flertallet—ca 60% blir syke allerede første levedager før nyfødtscreeningresultatet er klart
- Dvs leger og helsepersonell må ikke lene seg på nyfødtscreening men være oppmerksomme på disse sykdommene!
- I Norge fødes ca 1 barn i året med MMA eller PA
- Sykdommene sitter nærme hverandre biokjemisk og behandles veldig likt selv om de kan ha litt ulike utfordringer, **i grunnen er hvert barn med disse sykdommene forskjellige i hva som blir deres utfordring**



Kasuistikk MMA

- Nyfødt barn, frisk første to dager
- Lavt blodsukker og flyttet over på nyfødt, gitt intravenøs glukose og bedret seg litt
- De neste dagene blir barnet sykere og sykere, puster fort, er sløv og CRP er negativ så det er ikke en infeksjon.....ammoniakk måles til 1500umol/l....og da er barnet komatøst

Behandling: Intensiv- kritisk syk

Medisiner for å senke ammoniakk: Natriumbenzoat og Carbaglu senker ammoniakk



Dialysemaskin= fjerner ammoniakk



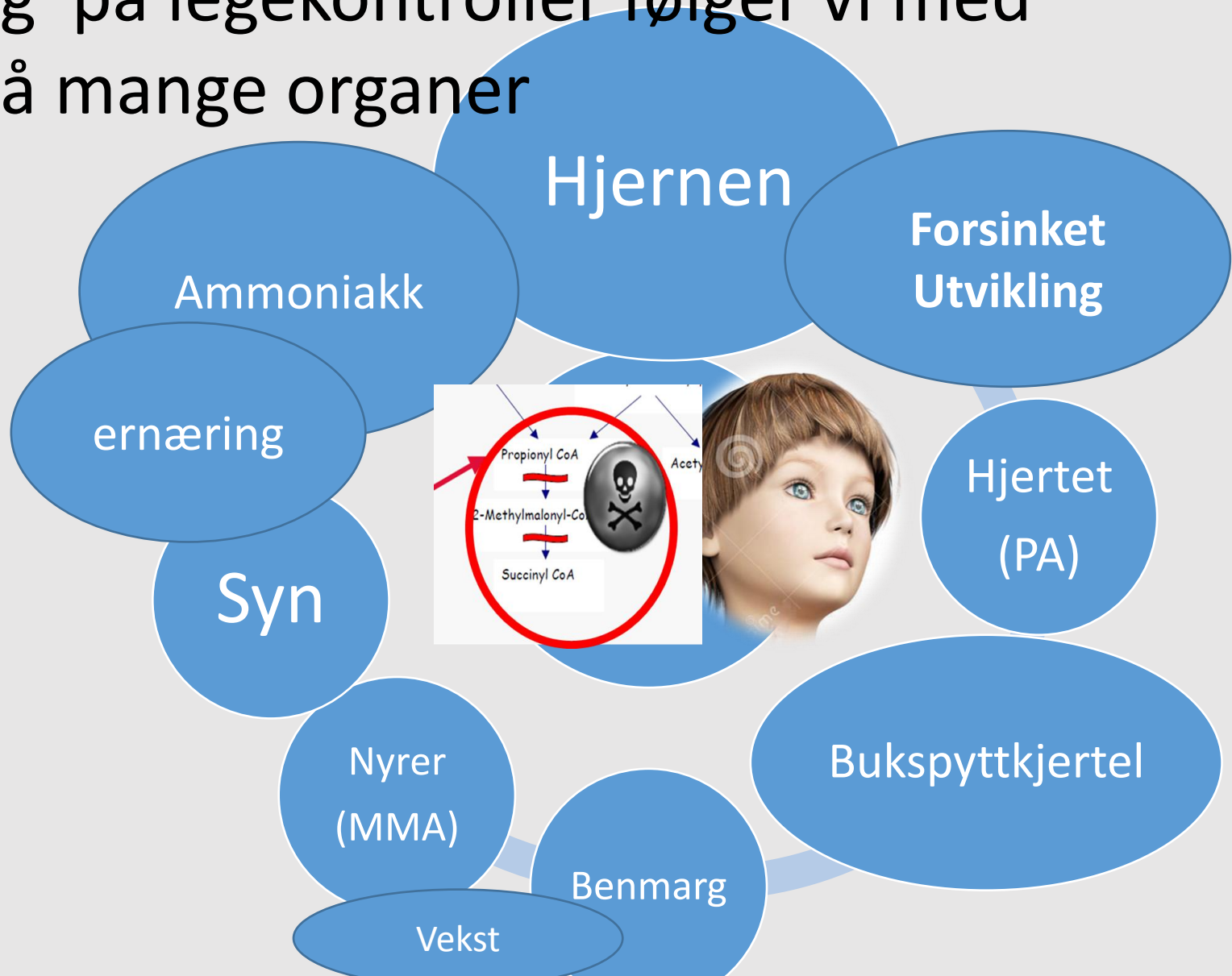
Intravenøs glukose og fett, masse kalorier

Karnitin= binder giftstoffer

Behandling MMA/PA og IVA i frisk fase

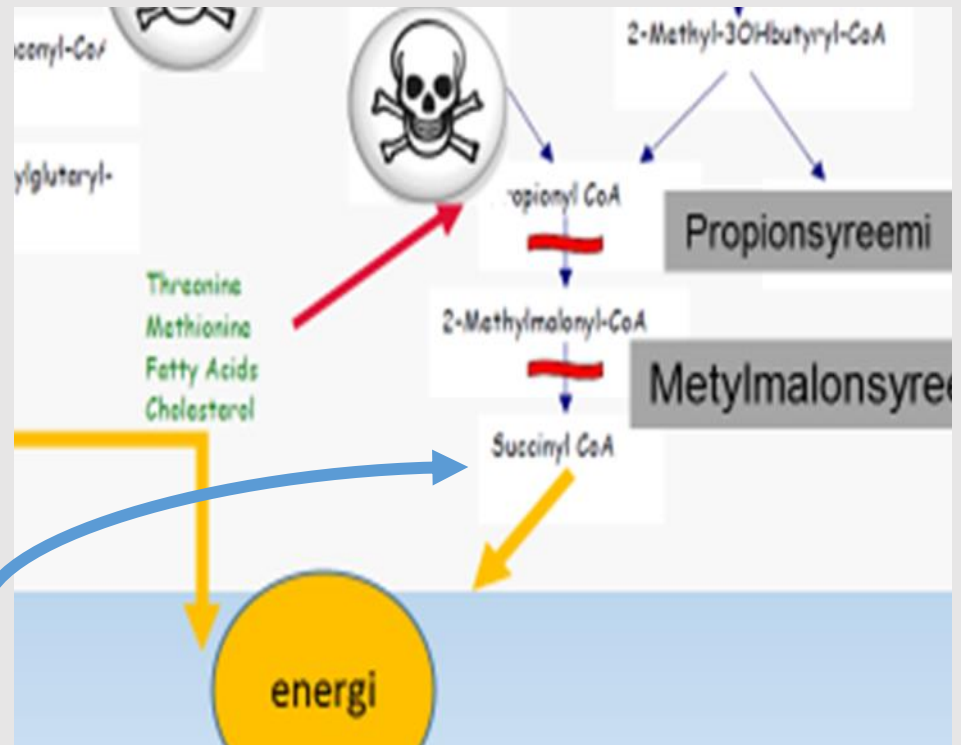
- Proteinreduisert diett
- Proteinerstatning (MMA/PA Anamix, MMA/PA Gel—mangler de aminosyrene som ikke kan omsettes)
- Regelmessige måltider (unngå lang faste)
- **Medisiner:**
- Karnitin: Binder seg til giftstoffer og skiller dem ut i urinen
- Høy ammoniakk: Noen barn kan i perioder være vanskelig å kontrollere og har stadige metabolske kriser, man må da lete etter årsaken—noen har tilbakevendende høy ammoniakk og får behandling akutt eller kronisk med Carbaglu (ammoniakksenkende medisin)
- Kun MMA/PA: Flagyl: Antibiotikum som reduserer tarmbakterier som produsere propionsyre som er giftig, gis første 10 dager pr mnd.
- Kun MMA: vitamin B12 injeksjon
- Kun Isovaleriansyreemi: Tilskudd med glycin som binder giftige stoffskifteprodukter

MMA and PA rammer hele kroppen og på legekontroller følger vi med på mange organer



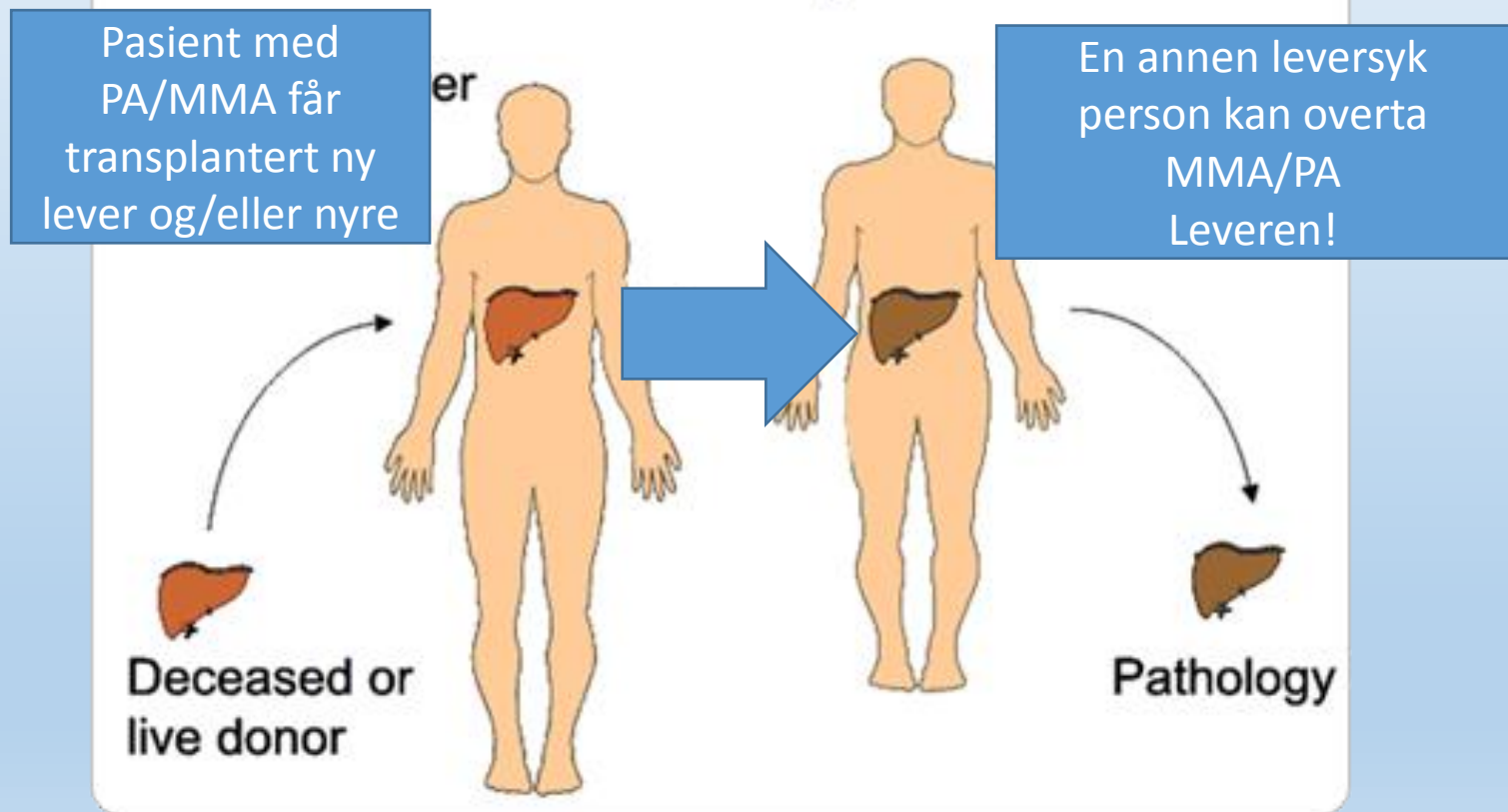
Nye behandlinger i sikte for MMA/PA?

- I USA holder man på å utvikle en ny medisin som kan erstatte et stoff som mangler ved MMA/PA og som er viktig for energisyklusene i mitokondriene (cellens kraftverk) i kroppen og hjernen
 - Stoffet er glycerol-Succinyl-CoA som
- Kan erstatte det som mangler slik at energisyklusen får drivstoff



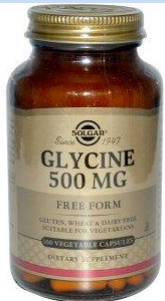
Levertransplantasjon-kan ikke kurere men kan bedre livskvalitet hos utvalgte særlig syke barn med MMA/PA: brukes stadig tidligere (6mnd-2års alder) i USA

Domino liver transplantation – the Concept



NB! Barn med MMA/PA vil fortsatt ha sykdommen i kroppen og hjernen selv om transplantasjon, men ofte mindre metabolske kriser, igjen veie for og imot da levertx ikke

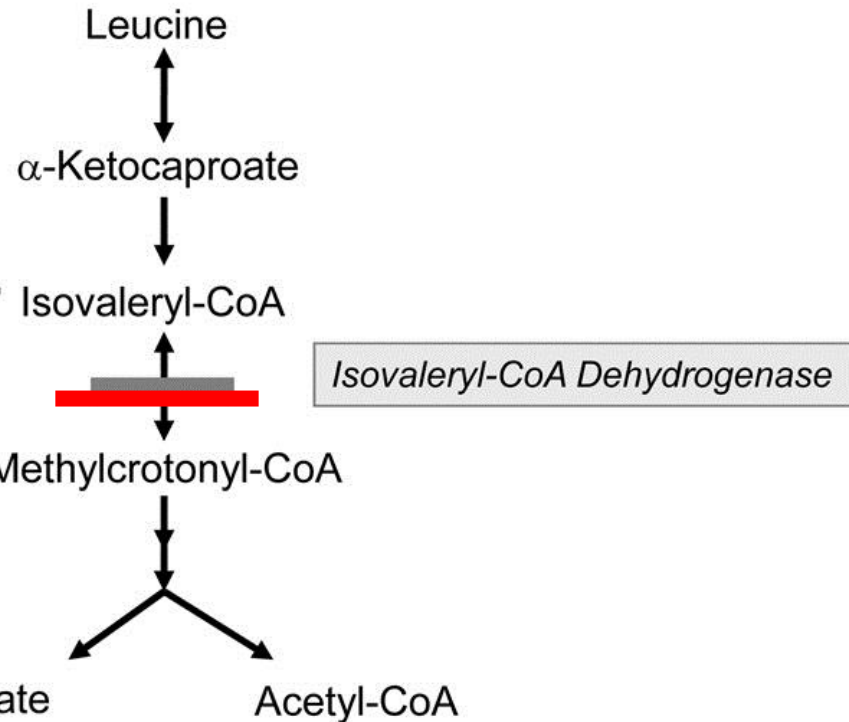
Isovaleriansyreemi



Hydroxyisovalerate

Isovalerylglycine

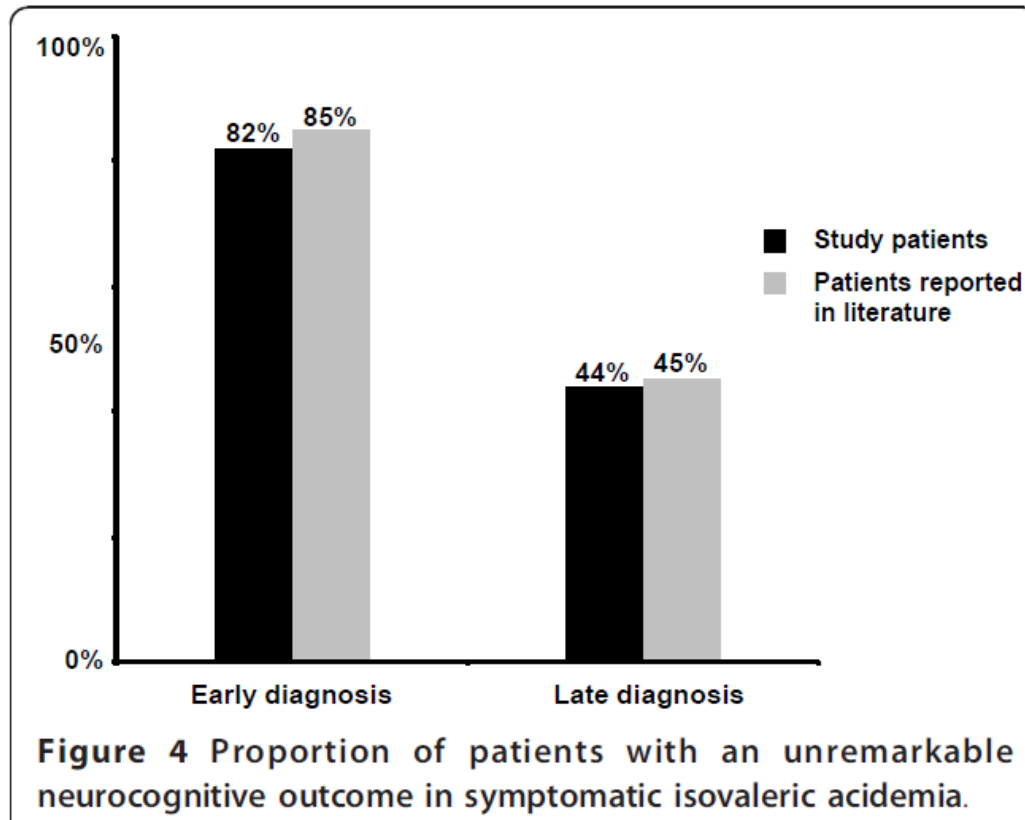
Other compounds



Isovaleriansyreemi

- Er sjeldnere enn MMA/PA/MSUD (to barn oppdaget på nyfødtscreeningen siste 5 år i Norge)
- Kan ha mer snikende debut som kan gjøre det vanskelig å raskt stille diagnose (gjelder før nyfødtscreening ble tilgjengelig)
- IVA kan ha stort alvorlighetsspenn, fra metabolsk krise få dager etter fødsel til å aldri oppleve symptomer dersom forebygger med SOS og ikke trenge protein restriksjon (siste gjelder milde tilfeller funnet på nyfødtscreeningen)
- **Dersom barnet med IVA oppdages før/raskt ved metabolsk krise er prognosen god/bedre enn MMA/PA**

Prognose for IVA er avhengig av når diagnosen stilles-jo tidligere dess bedre prognose-



RESEARCH

Open Access

Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia

Sarah C Grünert¹, Udo Wendel², Martin Lindner³, Michael Leichsenring⁴, K Otfried Schwab¹, Jerry Vockley⁵, Willy Lehnert¹ and Regina Ensenaer^{6*}

Metabolske kriser-hvorfor SOS

Symptomer, tegn og
behandling

Hva skjer hos friske når de blir syke og faster?

- «Influensa/feber»: Kroppens stoffskifte øker (vi bruker mer energi)
- Vi orker ikke spise noe og kroppens reserver må brukes:
- Sukkerlagrene varer bare i noen timer, så begynner kroppen å tære på fettlageret og musklene (proteiner).
- Friske mennesker som ikke har spist på en stund, kan lukte aceton fra munnen (=ketoner).
- **Barn med metabolske sykdommer tåler ikke å tære på lagrene sine-fordi de har en blokk i nedbrytningsveiene; de kan utvikle en metabolsk krise**

Hva er en metabolsk krise?

- Ved sykdom øker energi kravet på kroppen
- Hvis ikke tilstrekkelig energi gis, bruker kroppen sine egne lagre av
 1. Sukker
 2. Fettsyrer
 3. Protein
- Hvis det fortsatt blir for lite energi for kroppens celler blir de sure og lager for eksempel melkesyre (laktat)

↓ Glukose

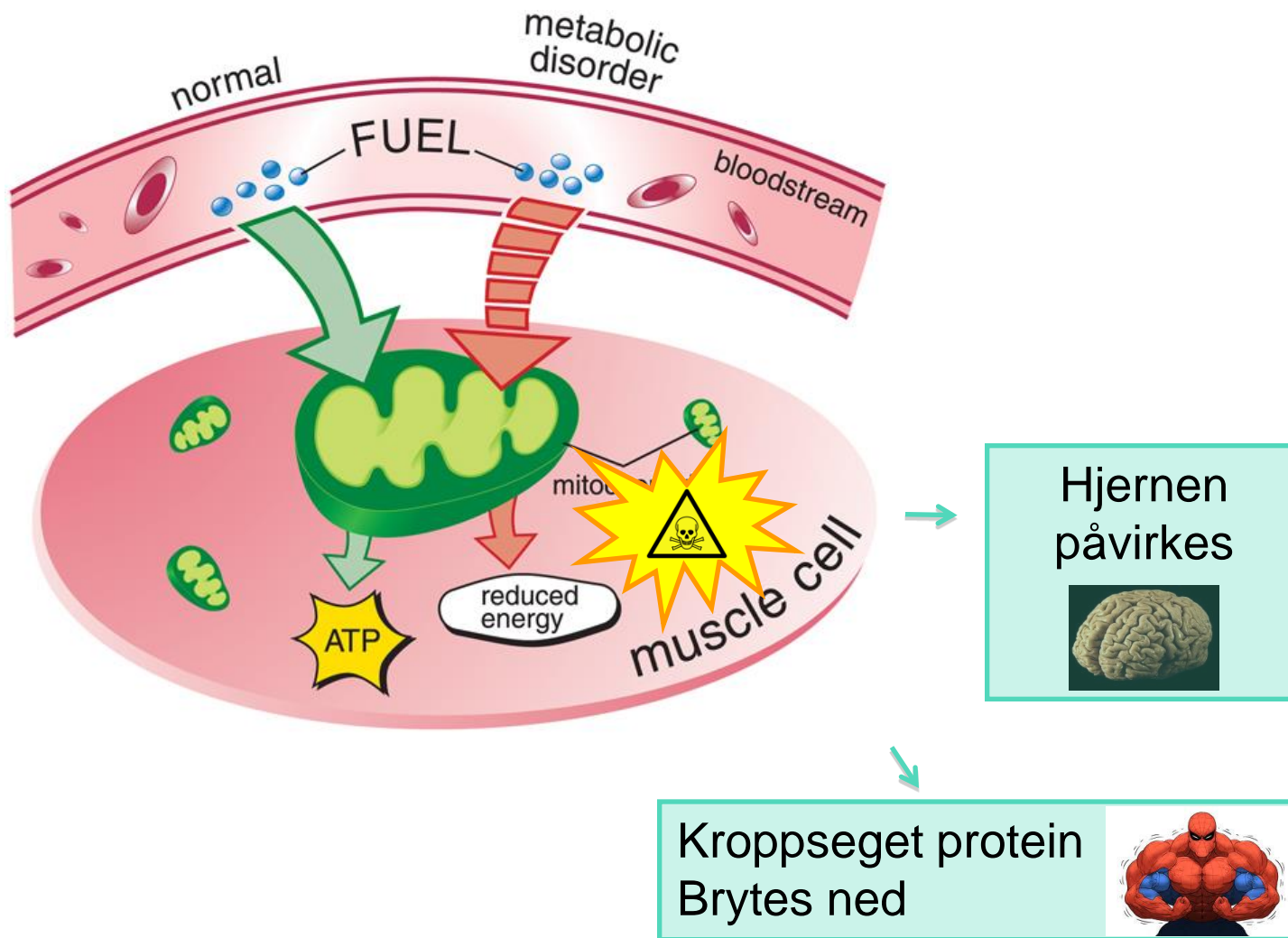
↑ Ammoniakk

↑ Laktat

↓ pH

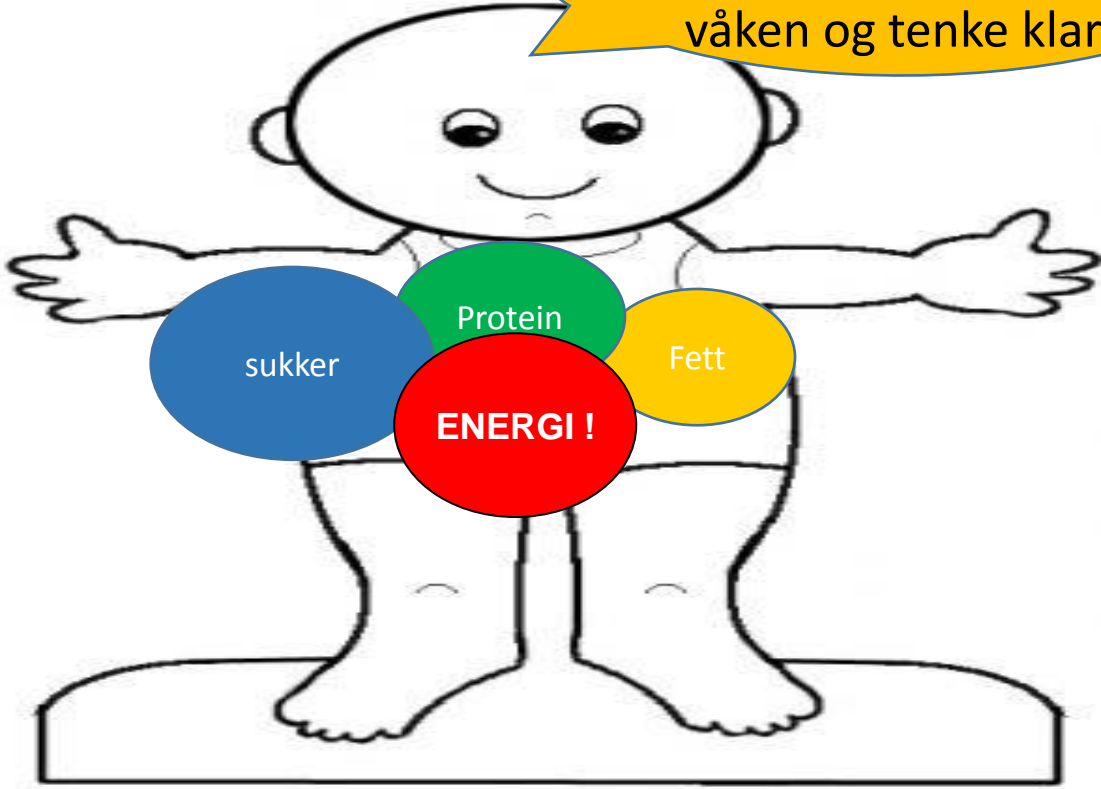
↓ Carnitin

Hva skjer i kroppen ved organiske acidurier?

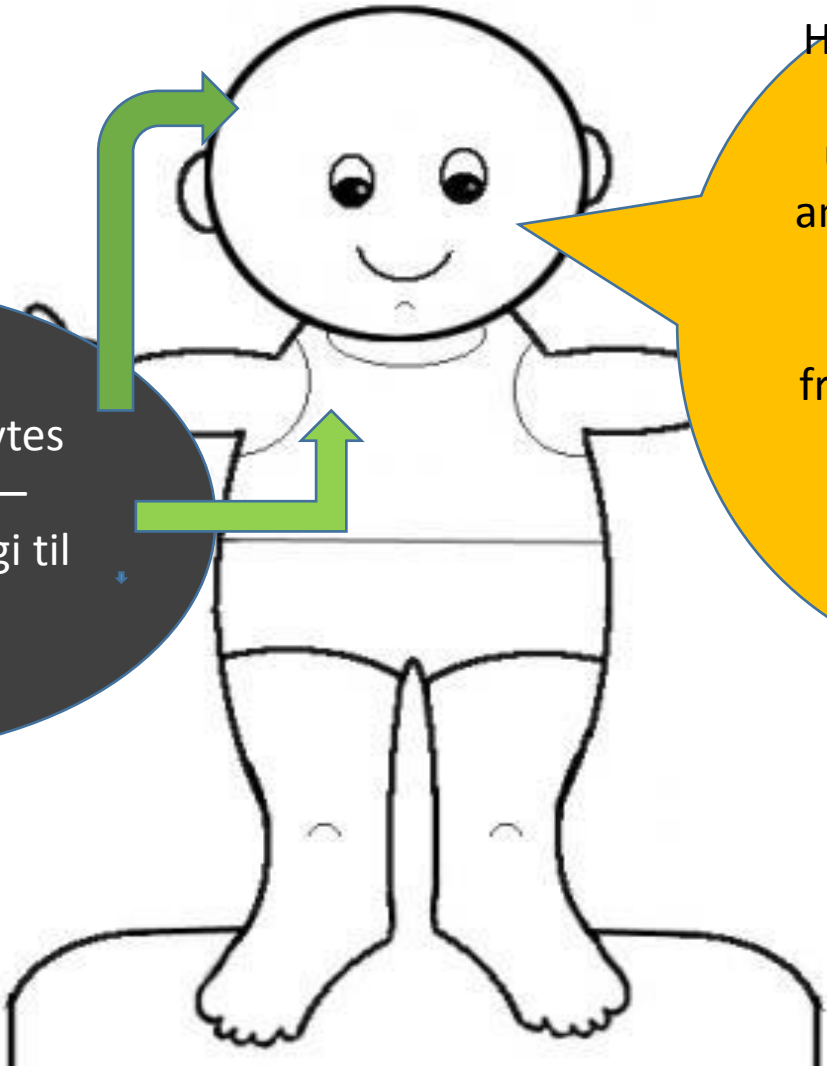


Frisk fase: Kroppen får energi fra fett, karbohydrat og redusert protein gjennom maten vi spiser

Hjernen min trenger og foretrekker karbohydrat for å være våken og tenke klart



Hva skjer i kroppen om man faster eller er syk og ikke spiser? Jo da bruker man lageret sitt av fett **og protein** !



Protein og fett brytes ned fra kroppen— omdannes til energi til kroppen

Hjernen min trenger alltid energi—og under sykdom kan aminosyrer bidra til å omdannes til karbohydrat hos friske personer (men ikke hos personer med organiske acidurier !)

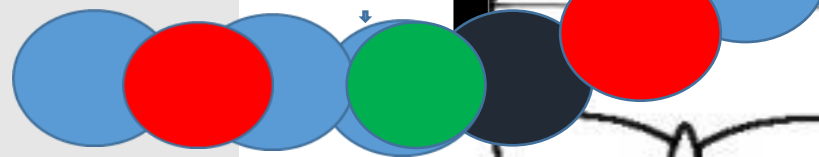
Hva skjer i kroppen når vi blir syke og har MSUD/IVA/MMA/PA?
Jo man orker ikke spise samtidig som stoffskiftet øker og kroppen bryter ned eget protein (og fett) for å supplere med energi (nydanne glukose blant annet som hjernen trenger!)



Hjernen og kroppen lider-kan bli syrer i kroppen som gjør barnet kvalm. Noen blir slappe, ustø og i verste fall går i koma hvis ikke behandles



Når jeg er syk må jeg midlertidig stoppe inntak av det jeg kan bli syk av (protein)



Noen aminosyrer kan ikke omsettes og lager «kvalm for kroppen»



Symptomer på metabolsk krise-1

Barnet puster tyngre og fortere for å kompensere for syrer som hoper seg opp i kroppen (acidose)

Ses ved MMA/PA/IVA og sjeldnere Ved MSUD.

Normalt 0



Ketoner er forhøyede i urin og blod og syre base i blodprøve viser at kroppen er «sur»

Normalt <0,6



Ketoner i urinen eller i blodet forekommer normalt hos friske barn når de faster—er et «fastetegn» og kommer fortere dersom man i tillegg er syk: Men barn med MMA/PA, IVA og MSUD får jo SOS regime og faster i prinsippet aldri og da er funn av ketoner et tegn på at stoffskiftet er i ubalanse!

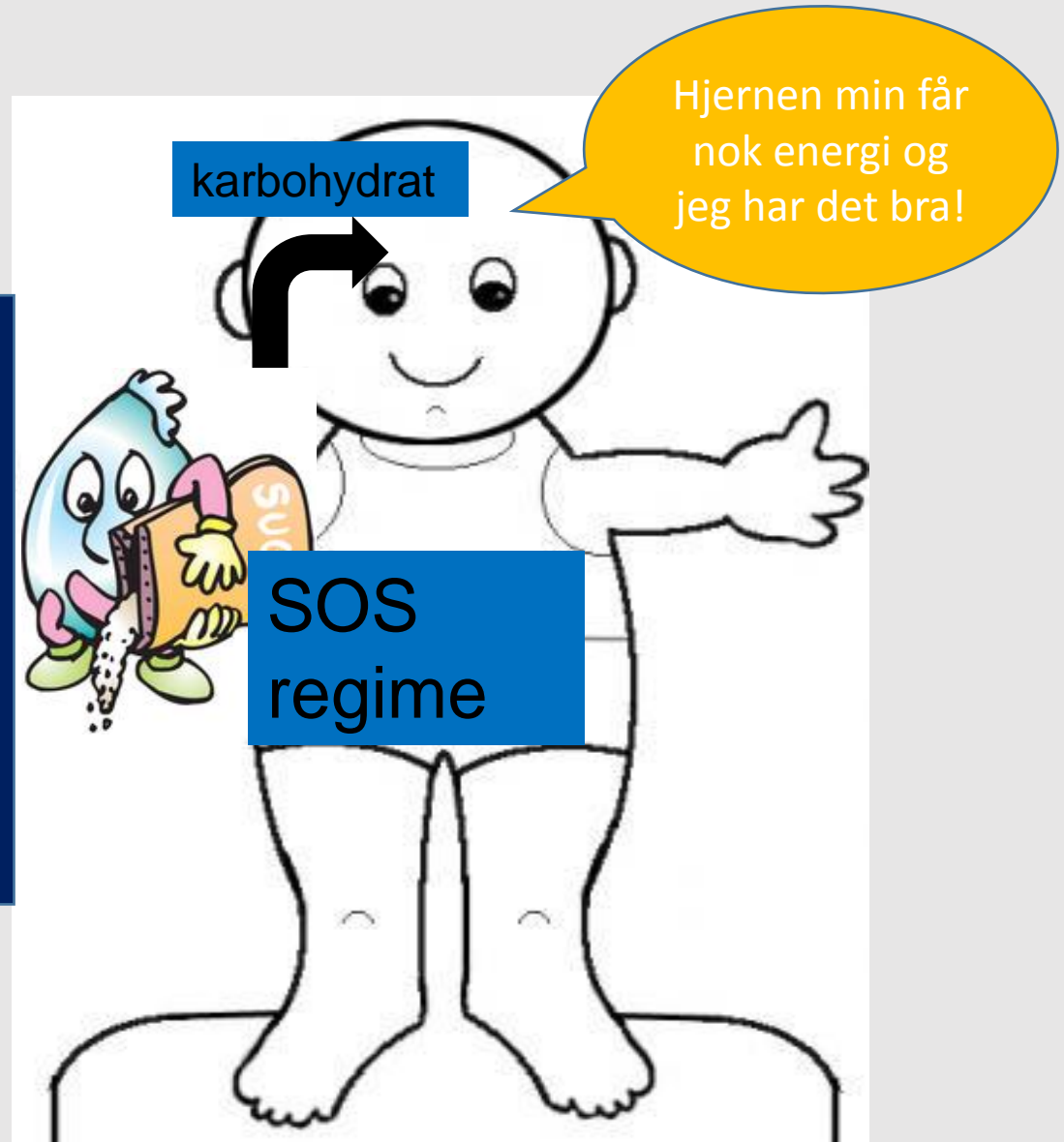
Symptom/tegn på metabolsk krise-2

Eksempel MSUD

- Ustø gange som tegn på hjernepåvirkning ved metabolsk krise (eksempel MSUD)
- Barnet er «ikke seg selv mentalt»

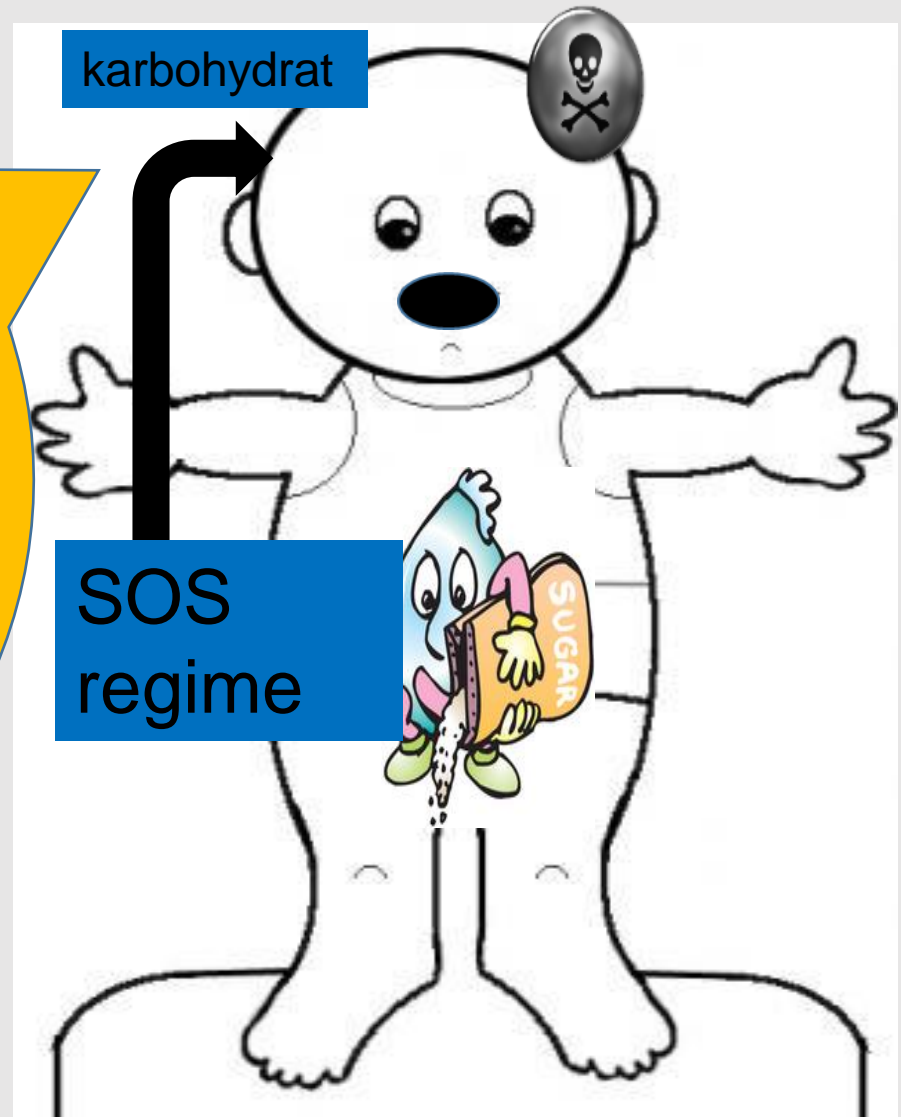
Hvis barnet/personen unngår å faste for lenge og ved feber gir SOS regime, så slipper kroppen å bryte ned på proteinet sitt

Gjelder kun MSUD:
Barn med klassisk MSUD
må gi proteinerstatning
i tillegg til
Fantomalt/Resource og
isoleucin/valin for å
bygge inn giftig leucin i
ufarlig protein!



Men hva skjer om jeg **bare** bruker SOS regime
>48 timer?

Kroppen min har gått
tom for
aminoesyrebyggesteiner
og jeg begynner å bryte
ned på mitt eget
protein,
Derfor trenger jeg å få
tilført
litt protein etter **senest**
48t!



Spørsmål fra deltakere: *Skal jeg bruke proteinerstatningen min under sykdom?*

For personer (særlig) med klassisk MSUD er proteinerstatningen viktig også under sykdom (hvorfor?)

-jo fordi de andre aminosyrene i proteinerstatningen kan bygge inn giftig leucin

IVA/MMA/PA: Pleier å avvente første døgnet med proteinerstatning (men her diskuteres det i fagmiljøene)- og særlig ikke ved initial høy ammoniakk(hvorfor?)

-jo fordi ammoniakk dannes fra protein og da kaster man»bensin på bålet» i den fasen ammoniakk er høy

Oppsummert behandling av metabolske kriser:

Alle må ha skriftlig SOS regime i journal og papirform

- 1. Stoppe protein (midlertidig)
- 2. Gi kroppen en alternativ energikilde slik at vi unngår at kroppen blir katabol (friske kan tåle å bli katabole men ikke personer med metabolsk sykdom)—dvs gi masse kalorier i form av glukose og av og til fett.
- Ved oppkast/diare må ovenstående gis intravenøst!
- 3. Gi medisiner som kan hjelpe til å fjerne giftige stoffskifteprodukter:
 - Karnitin,Carbaglu (reduserer ammoniakk), Flagyl(reduserer propionsyre i tarmen)
- 4. Ved alvorlige kriser kan kan **dialyse** være nødvendig (giftige stoffskifteprodukter som leucin og ammoniakk kan filteres bort)