

Retningslinjer for oppstart behandling av Glutarsyreuri type 1 med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23077827/23077825/23077831 evt 23070000, calling 26923/22791. Etter kl 16: Vakthavende barnelege OUS RH: Tlf 23070000, calling 26870

Vakthavende barnelege koordinerer innleggelse av den nyfødte innen 24 timer. Ta blod og urinprøve:

P-Glukose, Hb, CRP, Hvite, diff, trc, kreatinin, urinstoff, syre/base, laktat, elektrolytter, urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket " kvitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen - OUS.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet:
Rekvisisjon finnes [her](http://www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner) (www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner)

Acylkarnitiner (0,5 mL EDTA-plasma).

Fri og total karnitin (0,5 mL serum).

Aminosyrer (0,5 mL heparinplasma).

Organiske syrer (5-10 mL urin).

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve tas før behandlingsstart. Fryses umiddelbart og sendes på tørris til laboratoriet.

OPPSTART BEHANDLING: *Unngå faste! (måltid hver 3.time).*

Asymptomatisk nyfødt:

Fortsette morsmelk 120ml /kg (~1.2g protein/kg, 80kcal/kg) eller morsmelkerstatning 80ml/kg (~1.2gprotein/kg). Tilstreb 100kcal/kg/d. Gi resten av kaloribehov som 1) glukosepolymer (Energy Resource 10g/100ml, 50ml/kg/d =20kcal/kg/d) eller 2) starte tilskudd med syntetisk aminosyreblending (fri for lysin og lav på tryptofan= GA-1 Anamix infant) i samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog. Videre proteintilførsel justeres etter toleranse (plasma aminosyrer). Start med karnitintilskudd (100 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser po).

Symptomatisk nyfødt (slapphet, oppkast, encefalopati). Ekstremt sjeldent med debut som nyfødt!

- Stopp morsmelk/morsmelkerstatning initialt (mor må pumpe seg!)
- Start glykosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg = 60-80kcal/kg) hver 2.-3 time, evt sonde. Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 24-36 timer
- Hvis alvorlig syk/manglende respons, start iv glukose 15% med elektrolytter, 150ml/kg (90kcal/kg). Evt insulin 0.05-0.1IE/kg/time ved høyt blodsukker, holde blodsukker 6-10mmol/l. Intralipid/clinoleic 2g/kg (=18 kcal/kg), Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn. Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 36-48 timer.
- Karnitin 50mg/kg x4 iv.
- Videre proteintilførsel (samt tilskudd av aminosyreblending fri for lysin) justeres etter toleranse. Plasma aminosyrer følges jevnlig, avtales med avdeling for medisinsk biokjemi, OUS Rikshospitalet.

Retningslinjer for oppstart behandling av Glutarsyreuri type 1 med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23077827/23077825/23077831 evt 23070000, calling 26923/22791. Etter kl 16: Vakthavende barnelege OUS RH: Tlf 23070000, calling 26870

Vakthavende barnelege koordinerer innleggelse av den nyfødte innen 24 timer. Ta blod og urinprøve: P-Glukose, Hb, CRP, Hvite, diff, trc, kreatinin, urinstoff, syre/base, laktat, elektrolytter, urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket "kvitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen - OUS.

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

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve tas før behandlingsstart. Fryses umiddelbart og sendes på tørris til laboratoriet. **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: *Unngå faste! (måltid hver 3.time).*

Asymptomatisk nyfødt: Morsmelk 120ml /kg (~1.2g protein/kg, 80kcal/kg) eller morsmelkerstatning 80ml/kg (~1.2gprotein/kg). Tilstreb 100kcal/kg/d. Gi resten av kaloribehov som 1) glukosepolymer (Energy Resource 10g/100ml, 50ml/kg/d =20kcal/kg/d) eller 2) starte tilskudd med syntetisk aminosyreblending (fri for lysin og lav på tryptofan= GA-1 Anamix infant) i samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog. Videre proteintilførsel justeres etter toleranse (plasma aminosyrer). Start med karnitintilskudd (100 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser po).

Symptomatisk nyfødt (slapphet, oppkast, encefalopati). Ekstremt sjeldent med debut som nyfødt!

- Stopp morsmelk/morsmelkerstatning initialt (mor må pumpe seg!)
- Start glykosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg = 60-80kcal/kg) hver 2.-3 time, evt sonde. Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 24-36 timer
- Hvis alvorlig syk/manglende respons, start iv glukose 15% med elektrolytter, 150ml/kg (90kcal/kg). Evt insulin 0.05-0.1IE/kg/time ved høyt blodsukker, holde blodsukker 6-10mmol/l. Intralipid/clinoleic 2g/kg (=18 kcal/kg), Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn. Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 36-48 timer.
- Karnitin 50mg/kg x4 iv.
- Videre proteintilførsel (samt tilskudd av aminosyreblending fri for lysin) justeres etter toleranse. Plasma aminosyrer følges jevnlig, avtales med avdeling for medisinsk biokjemi, OUS Rikshospitalet

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Glutarsyreuri type 1 med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Stikkord: Glutarsyreuri type 1, GA-1

<http://omim.org/entry/231670>. ORPHA25.

Sykdomsgruppe: Organisk aciduri.

Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av glutaryl-karnitin (C5DC). Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelt sykdoms-gen utføres på samme filterkort. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bæreresting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bæreresting 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: Estimert opptil 1/30.000 i Norge, ellers i verden 1:50.000-1:100.000
- Glutarsyreuri type 1 er en autosomalt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese

- Glutarsyreuri type 1 (GA-1) er en autosomal recessiv tilstand som skyldes mangel på/defekt i det mitokondrielle enzymet glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH) som er involvert i katabolismen av tryptofan, lysin og hydroksylysin. Mangel på eller defekt enzym medfører opphopning av intermediære produkter som glutarylkarnitin (C5DC) samt akumulering av nevrotoksiske metabolitter som glutarsyre og 3-hydroksyglutarsyre.
- Mengden av glutarsyre i urinen som utskilles kan variere. "Lav-utskillere" åpner muligheten for falske negative urinfunn og acylkarnitiner uten at sykdommen ellers har et mildere forløp. Falsk negative GA-1 på nyfødtscreening kan forekomme.
- Mer enn 200 sykdomsfremkallende genvarianter er funnet i GCDH genet (kromosom 19p13.2).

Sykehistorie og forløp

- Barna er friske ved fødsel, 75 % er makrokefale. Debut kan være snikende med progredierende neurologiske symptomer (20 %), men presenteres mer typisk som en akutt encefalopatisk krise utløst av interkurrent sykdom eller vaksinasjon, median debut alder 9 mnd (3- 37 mnd). Barnet blir da langt sykere enn forventet med påvirket bevissthetsnivå og motoriske symptomer som stivhet og uvanlige bevegelser. Metabolsk acidose kan forekomme men biokjemiske avvik er oftest fluktuerende eller sparsomme. Etter en slik akutt debut, har langt de fleste barna vedvarende motorisk sekvele med betydelig spastisitet og ufrivillige bevegelser (dystoni, dyskinesi), men med relativt velbevart intellekt. Ekte kramper er relativt sjeldent. Mange barn blir rullestolavhengige uten talespråk. Sjeldnere utvikles symptomer langsomt og helt unntaksvis kan noen være symptomfrie selv med bekreftet diagnose.
- Årsaker til hjerneskaden er ikke klarlagt, men man antar at det skyldes en kombinasjon av energimangel i hjernen og akkumulering og skade av nevrotoksiske metabolitter som glutarsyre og 3-OH glutarsyre. MR caput viser typiske forandringer med blant annet frontotemporal atrofi og øket subduralt væskerom (95 %). Etter

metabolsk krise ses typisk MR sekveler som bilateral basalganglie skade (striatum nekrose).

- Dersom behandling startes før debut av den metabolske krise kan man unngå utvikling av nevrologisk skade hos de aller fleste. Behandling igangsatt etter en metabolsk krise vil ikke kunne reversere nevrologisk skade. Metabolske kriser er sjeldnere etter 6 års alder.

Bekreftelse av diagnosen:

- Organiske syrer i urinen: De aller fleste pasientene har forhøyet glutarsyre og 3-hydroksylglutarsyre (det siste er mer spesifikt) i urinen. Utskillelsen kan være meget lett økt hos lav-utskillere.
- 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 og acylkarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048.
- Genetisk analyse bekrefter sykdom. Sekvensering av hele GCDH-genet utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen.
- Enzymanalyse (glutaryl-CoA-dehydrogenase aktivitet) i leukocytter/ fibroblaster kan være aktuelt ved uklar diagnose (Rigshospitalet, København, Klinisk Genetisk Afdeling): <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/klinisk-genetisk-klinik/analyser/Sider/glutarsyreuri.aspx>
- Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kommentarfeltet skriver "kwitteringsprøve". 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.

Differensialdiagnoser

- MADD (glutarsyreuri type II)
- Nyresykdom
- Maternell GA-1

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- **Diett:** Glutarsyreuri behandles med redusert tilførsel av naturlig protein for å redusere inntak av aminosyrene lysin og tryptofan. Dessuten tilskudd av aminosyreblending uten lysin og redusert tryptofannivå (GA-I Anamix Infant) og Karnitin (100mg/kg: 3 doser). Tilstanden krever tett samarbeid med og oppfølging av erfaren klinisk ernæringsfysiolog. Det er noe uenighet om nødvendigheten av streng diett med aminosyretilskudd hos dem som allerede har hatt en encefalopatisk krise og fått neurologisk sekvele, men dette er rimelig i hvert fall frem til 6-7 års alder da risiko for metabolske kriser er mindre etter det. Diettbehandling er også anbefalt etter 6 år, men kan være mindre streng. Toleransen tilpasses måling av plasma aminosyrer (lysin, tryptofan) samt at man ser adekvat tilvekst.
- Plasma aminosyrer må måles ved kontroller for å vise tilfredsstillende kontroll av lysin og tryptofan (nedre normalområde) og normale verdier av øvrige aminosyrer. Lengdevekst, allmennsymptomer, urea og albumin brukes for å kontrollere at pasienten får tilstrekkelig mengde totalprotein. Karnitin bør måles 2x pr år. Organiske syrer i urinen følges ved oppstart av behandling (ikke senere).

- **Vitaminer, kofaktorer og karnitin:** Barna skal ha karnitintilskudd: 100mg/kg delt på 3 doser. Riboflavin er kofaktor men har kun vist effekt hos en pasient med betydelig restaktivitet av enzymet. Riboflavin kan forsøkes initialt (særlig hvis restaktivitet av enzym), og da med måling av glutarsyre i urin med og uten tilskudd.
- **SOS regime** Tilstanden medfører stor risiko for metabolsk krise ved interkurrent infeksjon, spesielt omgangssyke eller ved infeksjoner med feber og oppkast ([link til glukosepolymer](#)). Risikoen for metabolsk krise er størst frem til 36 mnd alder. Interkurrent sykdom behandles med SOS regime (glukosepolymer, for eksempel Resource energipulver) og naturlig proteininntak stoppes. Tilskudd av syntetiske aminosyrer (lysinfri/tryptofanredusert) kan vurderes oppretthold også under metabolske kriser. Karnitin gis iv ved innleggelse (200mg/kg:4 doser) da store doser p.o tolereres dårligere og enteralt opptak kun er ca 15 %. Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som "kritisk informasjon" i journal og som foreldre har papirversjon av. Foreldrene må instrueres svært nøye i bruk og forståelse av oppstart SOS regimet. Det er ingen vanlig blodprøve som kan angi alvorlighetsgraden av metabolsk dekompenisering ved denne tilstand, oppstart behandling baseres på en klinisk vurdering. Man bør være liberal med antibiotika ved infeksjoner. Obs; disse barna blir lett dehydrerte; rikelig basalt væskeinntak hos disse barna fremmer metabolsk kontroll.

Spesielle forhold som må følges opp: Barn som har gjennomgått en metabolsk krise med varig skade bør følges av nevrolog/habilitering i tillegg til metabolske kontroller.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling:

Ved påvist diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges ved behov for Øhj innleggelse. I hovedsak bør dette skje ved eget lokalsykehus. Barne- og ungdomsklinikken OUS tar 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: Ubehandlet vil ca 90 % utvikle hjerneskade. Oppstart av behandling presymptomatisk i nyfødtp perioden (inkludert adekvat akuttbehandling under infeksjoner) kan forebygge utvikling av nevrologisk skade hos de aller fleste, men helt normal utvikling kan ikke garanteres.

ICD-10:

E72.3 Glutarsyreuri

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) Kølker S et al: Diagnosis and management of glutaric aciduria type I- revised recommendations, J.Inherit Metab Dis (2011) 34:677-694

