

Retningslinjer for oppstart behandling av Isovaleriansyreemi med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23073179/23072791 evt 23070000, calling 26923/22791. Etter kl 16: Vakhavende barnelege OUS RH: Tlf 23070000, calling 26870

Vakhavende barnelege koordinerer umiddelbar innleggelse av den nyfødte. Ta blod og urinprøve:

P-Glukose, Hb, CRP, Hvite, diff, trc ,syre/base, laktat, elektrolytter, urinstoff, kreatinin, ammoniakk, urinstix (ketoner?) Ny filterpapirblodprøve merket "gjentatt screening" sendes Nyfødtscreeningen OUS. Spør om mor har brukt Selexid.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet. Plasma acylcarnitiner, plasma aminosyrer, s-carnitin (fri og total), urin til metabolsk screening (organiske syrer). 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.

Symptomatisk - nyfødt (slapphet, oppkast, metabolsk acidose eller ammoniakk >100):

- Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg!)
- Start SOS regime po /evt sonde (glukosepolymer, Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg/d ,=60-80kcal/kg)
- Ved alvorlig sykt barn/manglende respons på SOS regime: Start iv glukose 15%, 150ml/kg (90kcal/kg) + Intralipid/linoleic 2g/kg (=18 kcal/kg). Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn. Evt insulin 0.05-0.1IE/kg/time, holde blodsukker 6-10mmol/l
- Carnitin 200mg/kg delt på 4 doser i.v.
- Glycin 250mg/kg/d p.o. delt på 4-8 doser
- Reintroduser noe naturlig protein (0.5g/kg/d) etter 36-48 timer. Videre justering av naturlig/ syntetisk proteintilførsel justeres etter klinikk og måling av plasma aminosyrer, konfr MBK.
- **Carbaglu ved ammoniakk > 200 eller ikke faller < 100 under behandling. Hemodialyse ved ammoniakk > 300.**

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Isovaleriansyreemi med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Stikkord: IVA, Isovaleric acidemia /aciduria, Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency, Isovaleryl-CoA-dehydrogenase defekt.

<http://omim.org/entry/243500>

Sykdomsgruppe: Defekt i nedbrytning av organiske syrer

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve (48-72 timer etter fødsel) analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyet nivå av Isovalerylcarnitin (C5).

Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden Isovaleriansyreemi 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 heriditet

- Incidens: Angitt fra 1: 60.000 til sjeldnere enn 1:100.000
- IVA er en autosomt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap

Etiologi og patogenese

- En defekt i enzymet isovaleryl-CoA dehydrogenase hindrer nedbrytning av aminosyren leucin og fører til opphopning av metabolitten isovaleriansyre i blodet.
- Genet for isovaleryl-CoA-dehydrogenase (IVD) er lokalisert til den lange arm (q) av kromosom 15 (15q14-q15). Minst 25 mutasjoner i IVD genet er identifisert hos

pasienter med IVA. Mutasjoner fører til redusert enzymaktivitet/ defekt enzymfunksjon

- IVA har liknende klinikk som de andre klassiske organiske aciduriene som metylmalonsyreemi (MMA) og propionsyreemi (PA), men også mildere former av IVA vil kunne oppdages med nyfødtscreening..

Sykehistorie og forløp

- Tilstanden debuterer hos omtrent halvparten av pasientene i løpet av de første 1-2 leveuker med slapphet, nedsatt sugelyst, oppkast, kramper, encefalopati, koma og død. Tilstanden ledsages av metabolsk acidose med øket anion gap og ketonuri, dehydrering og sekundært forhøyet ammoniakk. Metabolitten som utskilles i urin (isovaleriansyre) kan gi en spesiell kroppslukt og enda mer av urin/bleie (fotsvette).
- Tilstanden kan også presenteres senere i første leveår som en kronisk intermitterende form med episoder av metabolsk acidose, slapphet, oppkast eller koma i forbindelse med interkurrente sykdommer eller økt proteintilførsel. Både den akutte formen og den kroniske formen kan opptre i samme familie og er således ikke knyttet til genotypen.
- Benmargsdepresjon med nøytropeni, trombocytopeni og pancytopeni kan ledsage IVA og disponere for infeksjoner og/eller cerebral blødning.
- Pankreatitt er beskrevet hos flere pasienter med tilstanden.

Bekreftelse av diagnosen Isovaleriansyreemi:

- Bekreftelse av diagnosen får man ved undersøkelse av 1) Organiske syrer i urin, 2) Aminosyrer og acylcarnitiner i plasma. 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 acylcarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Total og fri carnitin gjøres sjeldnere. Avdeling for medisinsk biokjemi Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket Tlf:23071048.
- Enzymmåling kan gjøres i lymfocytter eller fibroblaster, for eksempel i Amsterdam (se <http://www.labgmd.nl/>)

- Mutasjonsundersøkelse av 15q14-q15-IVD genet i blod. for eksempel i Amsterdam (se <http://www.labgmd.nl/>)
- **OBS: Bruk av pivaloylholdige antibiotika (f.eks. Selexid) i siste del av svangerskapet kan føre til falsk positivt screening resultat. Anfør "Selexid" i kommentarfeltet på screeningrekvisisjonen.**
- Nyfødtscreeningen ved Rikshospitalet ønsker alltid at det sendes en ny filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kontrollfeltet skriver "gjentatt screening"
- 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

- 2-metylbutyryl-CoA dehydrogenase defekt
- Etylmalonic encephalopati
- MADD (Multiple-Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency)

Langsiktig behandling ved etablert diagnose

- **Diett:** Individualiseres. I utgangspunktet tilstrekkelig med en moderat reduksjon i tilførselen av naturlig protein til ca. 1,5 g/kg/døgn. Dessuten tilskudd av syntetisk aminosyreblanding/morsmelkserstatning uten leucin (IVA Anamix Infant). Dette gjøres i praksis ved at barnet får en fast mengde syntetisk aminosyre melkeerstatning først og deretter ammer etterpå. For barn som ikke blir ammet gis en fast mengde morsmelkserstatning først i måltidet, deretter "fri mengde" proteinerstatning. Tilstanden krever samarbeid med og oppfølging av klinisk ernæringsfysiolog med erfaring i metabolske sykdommer. Plasma aminosyrekvantitering og "proteinstatus" med albumin, urea og lengdevekst følges for evt. å justere tilførsel av naturlig protein og syntetiske aminosyrer. Carnitin-nivå følges 1-2x pr år. Ammoniakk og laktat gir trolig en pekepinn på grad av metabolsk kontroll.
- **Vitaminer, kofaktorer og carnitin:** Carnitin og glycin gis rutinemessig som vedlikeholdsbehandling (bindes til toksiske metabolitter). Glycin gis i dosen 150-250

mg/kg enten blandet i Anamix døgnmengde eller delt i 3 doser og carnitin 100 mg/kg delt på 3 doser.

- **SOS regime:** Det er risiko for akutte metabolske kriser og ved interkurrente sykdommer skal barna ha SOS regime (glukosepolymer, for eksempel Energy Resource) ([glukosepolymer](#)). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som ” kritisk informasjon” i journal og som foreldre har papirversjon av. Blodprøvene ammoniakk, laktat og syrebase trolig mest følsom for metabolsk dekompenisering. Plasma aminosyrer bør måles ved metabolsk krise. Obs benmargsdepresjon kan forekomme med økt infeksjonstendens. Liberal med antibiotika. Glycin kontinueres (250mg/kg delt på minst 3 doser), Carnitin gis eventuelt i.v.(100mg/kg delt på 4 doser). Obs; disse barna blir lett dehydrerte; rikelig basalt væskeinntak hos disse barna fremmer metabolsk kontroll.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling: Ved påvist diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges. OUS (Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet) tar imot pasienter ved behov. Hvis OUS blir involvert i videre oppfølging, vil dette skje som et samarbeid med lokalavdeling med i utgangspunktet annenhver kontroll lokalt og på OUS Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet.

Prognose

Hvis diagnosen stilles før debut av symptomer og man får startet adekvat behandling, er prognosen god og pasientene kan utvikle seg helt normalt. Internasjonalt er opptil halvparten av pasientene er allerede symptomatiske når screeningfunn foreligger. Disse kan ha fått neurologiske skader. Pasienter med den kronisk formen kan også utvikle neurologiske skader. men de fleste har en normal vekst og utvikling. Ved screening finnes en del lettere former som med ovenstående behandling med stor sannsynlighet vil holde seg friske.

ICD-10

E71.1 Andre forstyrrelser i metabolismen av grenede aminosyrer

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) <http://www.idph.state.ia.us/genetics/common/pdf/iva.pdf>
- (3) <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/isovaleric-acidemia>
- (4) Zschocke J., Hoffmann G.F., Vademecum Metabolicum, Diagnosis and Treatment of IEM. 3rd edition. ISBN 978-3-7945-2816-5.
- (5) Carlo Dionisi-Vici et al. "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inher Metab Dis (2006) 29; 383-389
- (6) Saudubray, van den Berghe. Inborn Metabolic Diseases. 5th Edition 2011.