

## Retningslinjer for oppstart behandling av Karnitin transporterdefekt (CTD) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn

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

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

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

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

**NB Ta blodprøve av mor:** Fri og total karnitin: 0,5 ml serum sendes med egen metabolsk rekvisjon for mor (se over).

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve av barnet tas før behandlingsstart. Kontakt laboratoriet hvis behov for rask analyse, 23071048.

**Oppstart behandling:** *Generelt: Unngå faste! (måltid hver 3.time )*

**Asymptomatisk nyfødt:**

- Fortsette morsmelk/ morsmelkserstatning hver 3. time (unngå faste) inntil avklaring av diagnose.
- Start karnitin tilskudd po (100mg/kg/døgn delt i 3 doser).

**Symptomatisk nyfødt (slapphet, hypoketotisk hypoglykemi, encefalopati)**

- Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg!)
  - Start SOS regime med glukosepolymer po hver 2.-3 time (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg) evt. via sonde/kontinuerlig drypp.
  - Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv, 3 deler Termin fettfri, 1 del glukose 20% med elektrolytter (gir ~53kcal/100ml, ca 1.4g protein/100ml). Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn.
  - Karnitin 200mg/kg/døgn delt på 4 doser iv

CTD\_rev\_CLS\_160808\_tta141116

## Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Karnitin transporterdefekt (CTD) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

**Stikkord/ Synonymer:** Karnitin transporter defekt, CTD, primær karnitinmangel, karnitin opptaksdefekt (CUD)

<http://omim.org/entry/212140>. ORPHA158.

**Sykdomsgruppe:** Fettsyreoksidasjonsdefekt

### Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser lave nivåer av fritt karnitin (C0). Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelt sykdomsgen (SLC22A5) utføres på samme filterkort. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bærertesting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bærertesting 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 arvearv:

- Insidensen: Sannsynligvis sjeldnere enn 1:100.000.
- Sykdommen er vanligere på Færøyene (incidens 1:1300)
- Autosomalt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

### Etiologi og patogenese:

- Karnitin transporter er et protein som frakter karnitin over cellemembranen fremfor alt i hjertet, skjelettmuskel og i nyrene. Intracellulær tilgang på karnitin er nødvendig for

transport (via "karnitin shuttle") av langkjedede fettsyrer inn i mitokondriene for videre forbrenning ( $\beta$ - oksidasjon).

- Mangel på eller defekt karnitin transporter fører til energisvikt (spesielt under faste) da  $\beta$ - oksidasjon fra langkjedede fettsyrer hemmes. Det utvikles systemisk karnitin mangel fordi karnitin transportdefekten hemmer reabsorpsjon av karnitin i nyretubuli. Det gir økt karnitin utskillelse i urin og lave nivåer av både serum karnitin og intracellulær karnitin.
- CTD skyldes en defekt i natriumavhengig karnitin-transportør OCTN2. Genet for OCTN2 *SLC22A5* er lokalisert til kromosom 5q og mer enn 50 sykdomsgivende genvarianter er assosiert med primær karnitinmangel.

### **Sykehistorie og forløp:**

- Barn med karnitin transporter defekt (CTD) er friske fra fødselen. Sykdommen debuterer hyppigst fra 3 mnd til 3 års alder med hjertesvikt (hypertrofisk kardiomyopati) og generell muskelsvakhet. Sykdommen kan også presenteres som metabolsk krise ved faste /interkurrente infeksjoner med hypoketotisk hypoglykemi (lavt blodsukker uten kompensatorisk økning i ketoner), koma og plutselig død.
- Behandling med karnitin kan reversere kardiomyopati fullstendig og normalisere tilstanden.
- Pasienter som overlever en alvorlig metabolsk krise risikerer å bli psykomotorisk forsinket.
- Noen pasienter er asymptotiske (maternell CTD har blitt oppdaget ved at barnet sekundært har lave karnitin verdier på nyfødtscreeningen).

### **Bekreftelse av diagnosen:**

- Lavt nivå av fritt og total karnitin i serum ved direkte analyse (vanligvis  $< 5 \mu\text{mol/l}$ ; kan være noe høyere hos nyfødte). Acylkarnitiner i plasma og mønster på organiske syrer i urinen. Forholdet frie fettsyrer/3-hydroksybutyrat vurdert sammen med glukose. Måling av fettsyreoksidasjon i lymfocytter er en god test på om det er en reell defekt i fettsyreoksidasjonen og gjøres ved OUS Avdeling for medisinsk biokjemi (MBK-RH) etter avtale. Enzym analyse kan gjøres i Amsterdam, <http://www.labgmd.nl/>. Sekvensering av *SLC22A5* genet utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen. Organiske syrer er vanligvis ferdige 2 dager etter at prøven er mottatt, hvis ikke pasienten er svært syk - da kan det gjøres på dagen. Acylkarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi OUS Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048.

- Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kommentarfeltet skriver "kvitteringsprøve". 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:

- Maternell karnitin transporter defekt/ mor som er vegetarianer
- Andre langkjedede fettsyreoksidasjonsdefekter/organiske acidurier
- Medikamenter
- Prematuritet

#### Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- **Diett, vitaminer, kofaktorer og karnitin:** Karnitin tilskudd (100-200mg/kg/d- delt på 3-4 doser po) er en effektiv forebyggende behandling. Barnet forblir uten symptomer forutsatt daglig tilskudd av karnitin og har ellers ingen diettrestriksjoner i frisk fase.
- **SOS regime:** Det er mindre risiko for metabolske kriser ved tilstrekkelig tilskudd av karnitin enn ved andre defekter i langkjedede fettsyreoksidasjonsdefekter, men SOS regime (glukosepolymer, for eksempel Resource energy) skal gis ved infeksjoner ([glukosepolymer](#)) Evt glukose 12-15% med elektrolytter eller glukose 20% med elektrolytter/Termin fettfri ( i forholdet 1:3) iv dersom manglende respons/ alvorlig sykdom (se første side i denne protokollen). Karnitintilskudd per os fortsettes.
- **Ved alvorlig sykdom/oppkast: Gi karnitin intravenøst (200mg/kg/d: 4 doser).**

**Spesielle forhold som må følges opp:**

- Regelmessig måling av serum karnitin ved polikliniske kontroller (hver 3-6 mnd). Målet er å holde fritt karnitin  $> 20\mu\text{M}$  (prøve tatt fastende). Vanlig karnitin substitusjonsdose er 100-200mg/kg/d. Ingen spesielle komplikasjoner forventes ved adekvat behandling.

**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 innleggelses skjer i hovedsak ved lokal avdeling, men Barne og ungdomsklinikken OUS 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 ved Barne og ungdomsklinikken OUS.

**Prognose:**

Dersom behandling innsettes før debut av metabolsk krise, kan normal vekst og utvikling forventes forutsatt daglig tilskudd av karnitin.

**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.

