

Retningslinjer for oppstart behandling av Maple Syrup Urine Disease (MSUD) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23077827/23077825/23077831 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, ASAT, ALAT, kreatinin, urea, albumin, bilirubin, amylase, urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket "kvitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen - OUS.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet finnes på: <https://oslo-universitetssykehus.hn.nhn.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester/laboratorienes-rekvisisjoner>

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. Kontakt laboratoriet hvis behov for rask analyse, telefon 23 07 10 48. 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 amming/morsmelkerstatning: Videre toleranse for proteintilførsel styres etter nivå av forgrenede plasma aminosyrer (leucin, isoleucin, valin) som må måles hyppig i starten. Dialog med MBK RH. Evt erstatte deler av naturlig protein med aminosyreblending uten de 3 forgrenede aminosyrene (Ile, leu, val) hvis høye nivåer av leucin.

Symptomatisk nyfødt (slapphet, spisevansker, irritabilitet/encefalopati (obs symptomene kan være subtile initialt): Sannsynlig klassisk MSUD: OBS; prognosen forverres for hver time som går uten behandling!

Stopp morsmelk/morsmelkerstatning initialt (mor må pumpe seg!)_Tilstrebt 100-120kcal/kg/døgn. Start iv glukose 15 % med elektrolytter, 150ml/kg (90kcal/kg) + Intralipid/clinoleic 2g/kg (=18 kcal/kg). Evt insulin 0.05 -0.1IE/kg/time ved høyt blodsukker, holde blodsukker 6-10mmol/l.

- Målet med behandlingen er å redusere nivået av toksisk leucin ved anabolisme evt hemofiltrasjon!
- Start tilskudd (2-3 g/kg/d) av aminosyreblending uten de 3 forgrenede aminosyrene (for eksempel MSUD Anamix infant) i løpet av 1-2 døgn for å ha nok andre aminosyrer til at leucin, isoleucin og valin kan bygges inn i naturlig protein når anabol status er oppnådd.
- I forløpet kan det bli nødvendig å supplere med isoleucin og valin (begge 20-120mg/kg/d) ønsker p-valin og p-isoleucin 400-600umol/l initialt) da disse

aminosyrene faller hurtigere enn leucin. Hvis de blir for lave, stopper videre innbygging av leucin i protein. Aminosyrer bestilles fra SHS/Nutricia ved Nina Sivertsen tlf: 92890121/23002100

- Ved leucin > 1000 umol/L som ikke svarer raskt på annen behandling, er hemofiltrasjon indisert for å fjerne leucin.
- Plasma aminosyrer må måles hyppig i starten - obs dialog med MBK Rikshospitalet. Ikke start naturlig protein før leucin < 400 umol/L (dvs IKKE nødvendigvis innen 48 timer så lenge øvrige aminosyrer gis og plasma aminosyrer måles hyppig).
- Tiamin 50-100mg x1 po kan forsøkes, men virker sjelden

Stikkord: MSUD, Maple Syrup Urin Disease, Forgrenet kjede-ketosyre dehydrogenasekompleksdefekt.

<http://omim.org/entry/248600>. ORPHA511.

Sykdomsgruppe: Defekt i omsetning av aminosyrer.

Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av leucin/isoleucin. Nyfødtscreening identifiserer især barn med klassisk forløp, men kan gi falsk negativt resultat for noen nyfødte med mildere intermitterende MSUD. Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelle sykdomsgener 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 MSUD 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:

- Incidensen: Angitt ca 1: 100.000. I Norge er intermitterende type MSUD langt hyppigere enn klassisk MSUD.
- MSUD er en autosomt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese:

- Defekter i/mangel på forgrenet- kjede ketosyre dehydrogenasekompleks (branched chain alfa-ketoacid dehydrogenase) medfører opphopning av forgrenede aminosyrer (leucin, isoleucin og valin) samt deres ketosyrer.
- Flere ulike gener på flere kromosomer koder for dette enzymkomplekset: De tre genene som er assosiert med MSUD er *BCKDHA* (E1a subenhet [gene](#), MSUD type 1A), *BCKDHB* (E1b subenhet [gene](#), MSUD type 1B), and *DBT* (E2 subenhet [gen](#), MSUD type 2). E3 defekten er en mer komplisert form med også affeksjon av pyruvat dehydrogenase og alfa-ketoglutarat dehydrogenase.
- Det dannes ikke acylkarnitiner ved denne tilstanden (dvs måling av acylkarnitin gir ikke diagnosen og karnitin tilskudd er sjelden aktuelt) og utpreget hyperammonemi er heller ikke karakteristisk.

Sykehistorie og forløp

- Tilstanden har sitt navn etter den spesielle lukten av urinen (lønnesirup/ karamell liknende lukt) og har flere former: klassisk MSUD (alvorligste form) med debut i nyfødtp perioden, intermediær MSUD med snikende symptomer og intermitterende MSUD med kun symptomer ved akutt infeksjonssykdom og metabolsk dekompensering. Ved alle formene er barna friske ved fødsel. Det finnes også en sjelden form der pasientene responderer på tiamin, som er kofaktor for enzymet.
- *Klassisk MSUD* debuterer i første (eller sjeldnere) andre leveuke med spisevansker og slapphet, og irritabilitet som utvikles til mer tydelig encefalopati med «syklende bevegelser»/økt tonus i ekstremiteter og etter hvert koma og apneer og ketoacidose. «Lønnesirup/karri-lukten» er tilstede i ørevoks fra dag 2 og i urin dag 4-5 etter fødsel. Årsaken til symptomene er opphopning av toksiske aminosyrer (høy leucin er

nevrotoksisk) og tilhørende ketosyrer. Mange overlevende fra tiden før nyfødtscreening har svær hjerneskade og ca. 1/3 dør i akutte kriser.

- *Intermediær MSUD* debuterer de første levemåneder-levetår med forsinket psykomotorisk utvikling, spisevansker og dårlig tilvekst eller debuterer med akutt stoffskiftekrise under interkurrent sykdom med ataksi, kramper og ketoacidose og encefalopati. Leucinverdier overstiger ofte 1000 μ mol/l ved første metabolske krise. .
- *Intermitterende MSUD* debuterer etter nyfødtp perioden (også opp i skolealder) med infeksjonsutløste episoder med irritabilitet, ataksi, kramper og koma. Enkelte pasienter dør under stoffskiftekriser dersom behandling innsettes for sent, men mange har normal vekst og utvikling. I Norge er intermitterende type MSUD langt hyppigere enn klassisk MSUD. Leucinverdier overstiger ofte 1000 μ mol/l ved første metabolske krise.
- Akutte episoder med høy leucin gir økt risiko for hjerneødem pga endringer i salter og osmolalitet i kroppen (blant annet pga obligat Na tap i urin ved utskillelse av aminosyrer). Det er viktig å følge med på væskebalansen samt holde natriumnivået i blod på 140-145..
- 1-3 dager etter behandling for leucin intoksikasjon er det risiko for pankreatitt. Amylase bør derfor følges regelmessig.
- Det er viktig med tilførsel av omega-3 fettsyrer i kosten.

Bekreftelse av diagnosen MSUD

- Bekreftelse av diagnosen får man ved undersøkelse av organiske syrer (ketosyrer) i urin og aminosyrer i plasma (forhøyede nivåer av forgrenede aminosyrer samt alloisoleucin som er diagnostisk). 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 gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048
- Videre bekreftelse av diagnosen ved undersøkelse av leucin decarboksylering i fibroblaster.
- Genetisk analyse kan utføres for å bekrefte diagnose. Fullsekvensering av MSUD-genene *BCKDHA*, *DBT* og *BCKDHB* kan utføres på Nyfødtscreeningens filterkort.

- Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en ny 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

- Hyperalimentasjon (geitemelk)

Langsiktig behandling ved etablert diagnose

- **Diett:** Tilstanden krever tett samarbeid med og oppfølging av erfaren klinisk ernæringsfysiolog. MSUD behandles med en redusert mengde naturlig protein i dietten for å redusere tilførselen av de 3 aminosyrene leucin, isoleucin og valin. Ved klassisk MSUD er proteinrestriksjonen meget streng (tilsvarende PKU pasient). Ved intermitterende former (som det finnes flest av i Norge) er proteinrestriksjonen moderat til ingen. Ved streng proteinrestriksjon må pasienten ha tilskudd av aminosyreblending med de 17 øvrige aminosyrene for å få tilstrekkelig mengde totalprotein for tilfredsstillende vekst. I tillegg er en slik syntetisk aminosyreblending viktig for å bygge inn de 3 forgrenede aminosyrene i naturlig protein i kroppen, dette er spesielt viktig ved akutte metabolske kriser. Toleransen for naturlig protein må prøves ut og tilpasses med målinger av plasma aminosyrer (- se tabell 1 for ønsket nivå av aminosyrer I praksis gjøres dette for spedbarn ved at barnet får nøye beregnede mengder av naturlig protein fra morsmelk eller morsmelkerstatning samt syntetisk aminosyreblending (proteinerstatning som heter MSUD Anamix og senere MSUD gel). Ved kontroller måles plasma aminosyrer (helst 2-3 timer etter måltid) for å vise tilfredsstillende nivå på de forgrenede aminosyrer og normale verdier av øvrige aminosyrer. Lengdevekst, albumin og urinstoff følges for å monitorere at pasienten får tilstrekkelig mengde totalprotein.

Tabell 1: veiledende referanseverdier for forgrenede p-aminosyrer

($\mu\text{mol/L}$, genereviews 2016)

Aminosyre	Nyfødt-5 år	>5 års alder
Isoleucin	75-200	75-200
Leucin	75-200	75-300
Valin	200-400	200-400

- **SOS regime:** Tilstanden gir betydelig risiko for metabolsk krise ved interkurrent infeksjon, særlig omgangssyke eller øvrige infeksjoner med feber og oppkast. SOS regime (glukosepolymer f. eks. Resource Energy) må startes tidlig for å redusere faren for nevrologisk sekvele ([se glukosepolymer](#)). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som ” kritisk informasjon” i journal og som foreldre har papirversjon av. Ved klassisk MSUD er det et spesielt poeng å bruke syntetisk aminosyreløsning uten de 3 aminosyrene også ved interkurrent infeksjon for å bygge inn de 3 ”farlige” forgrenede aminosyrene i naturlig protein og således redusere nivået av disse aminosyrer i blodet. Dette kan gis på sonde. Barn med klassisk MSUD trenger ofte øke tilskudd av valin og isoleucin under sykdom.
- Det er ingen vanlig blodprøve som enkelt viser alvorlighetsgraden ved metabolsk dekompenisering; klinikk bestemmer oppstart av akuttbehandling. Ved alvorlig sykdom vil nivå av leucin angi alvorlighetsgrad (men p-aminosyrer tar tid å utføre).Regelmessig kontroll av nivå av forgrenede aminosyrer er viktig for å styre behandling. NB ved klassisk MSUD kan det være utfordrende å holde stabile p-aminosyre verdier de første leveår (sterk vekst).
- Ved alvorlig sykdom hvor aminosyretilskudd uten leucin, isoleucin og valin er gitt kan det bli aktuelt å supplere med isoleucin og valin (dose 50-100 mg/døgn) fordi nivået av valin og isoleucin kan falle hurtigere enn leucin og tilførsel av isoleucin og valin da vil fremme at leucin inkorporeres i protein og dermed fjernes fra blodet. Aminosyrer kan bestilles fra SHS/Nutricia ved Nina Sivertsen tlf: 92890121/23002100.

- **Vitaminer, kofaktorer og karnitin:** Thiaminresponsive pasienter er svært sjeldne. Karnitintilskudd er ikke indisert da acylkarnitiner ikke produseres ved denne tilstanden.
- **Spesielle forhold som må følges opp:** Det er ingen spesielle forhold som må følges spesielt opp ved MSUD.

Oppfølging samarbeid med lokal avdeling: Ved påvist diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges som ø-hjelp, avhengig av alvorlighetsgrad. Ved klassisk MSUD kan det være nødvendig med hemofiltrasjon og barnet bør overflyttes til universitetssykehus med slik kompetanse. 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:

For klassisk MSUD er prognosen relatert til hvor mange timer leucin nivået er over 1000 umol/L etter fødsel, samt graden av metabolsk kontroll deretter. Tidlig behandling og god metabolsk kontroll muliggjør normal vekst og psykomotorisk utvikling hos mange. En del barn med klassisk MSUD kan utvikle ADHD, angst og depresjon i voksen alder. Metabolske kriser øker risiko for alvorlig utviklingshemming og hjerneskade dersom man ikke behandler disse tidlig. Ved de andre formene vil sykdommen debutere senere, være mildere og ofte intermitterende. Man må imidlertid være forberedt på at alvorlige metabolske kriser også kan ramme pasienter med disse mildere formene.

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) 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.