

Retningslinjer for oppstart behandling av Propionsyreemi (PA) 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 umiddelbar innleggelse av den nyfødte. Ta blod og urinprøve: P-Glukose, Hb, CRP, Hvite, diff, trc syre/base, laktat, elektrolytter, ASAT/ALAT, kreatinin, albumin, bilirubin, ammoniakk. Total- homocystein, metylmalonsyre, vitamin B12, Hb, celleindices, folat tas av barn og mor

Ny filterblodprøve merket "kvitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen – OUS. Urinstix (ketoner).

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet:

Rekvisisjon finnes her: <https://oslo-universitetssykehus.hn.nhn.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester/laboratorienes-rekvisisjoner>

Acylkarnitiner (0,5 mL EDTA-plasma).

Aminosyrer (0,5 mL heparinplasma).

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

Organiske syrer (5-10 mL urin).

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve tas før oppstart behandling. 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) inntil avklaring av diagnose. Årsak kan ofte være maternell vitB12 mangel: Gi Vitamin B12 depot 1 mg x1 im og avvent respons/prøvesvar, se maternell B12 mangel.

Ved sterk mistanke om PA men asymptomatisk barn:

Reduser morsmelk noe (100-120ml/kg) og gi resterende kaloribehov (100-120kcal/kg/d) som proteinerstatning (metionin/treonin/valin/isoleucin -fri morsmelkerstatning= MMA /PA Anamix Infant 69kcal/100ml). Kontakt Nutricia Norge tlf 23002100 som har MMA/PA Anamix. Start karnitin 100mg/kg/døgn fordelt på 3 doser po, Flagyl 7.5 mg/kg x 3 po, vitamin B12 depot 1 mg x 1 im og Biotin 5 mg x2 po.

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

Vanligste presentasjonsform!

Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg x5-6/døgn!). Start SOS regime med glukosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg). Hvis alvorlig syk start iv glukose 15 %, 150ml/kg (90kcal/kg) + Intralipid/clinoleic 2g/kg (=18 kcal/kg). Tilstrebe 100-120kcal/kg/døgn. Evt insulin 0.05-0.1IE/kg/time ved høyt blodsukker, holde blodsukker 6-10mmol/l. Start Karnitin 50mg/kg x4 iv, Flagyl 7.5 mg/kg x 3 po/iv, Vitamin B12 depot 1 mg x1, Biotin 5 mg x2

- Reintroduser noe naturlig protein, for eksempel morsmelk (0.5g/kg/d=50ml/kg/d) etter 36-48 timer. De første levemnd tåles ofte 1.5g/kg/d med naturlig protein. Ernæring/proteintilførsel justeres forøvrig etter klinikk og måling av plasma aminosyrer, konfr MBK
- Carbaglu gis ved høy ammoniakk >200umol/l eller ikke faller til < 100umol/l ved behandling. Vurder hemodialyse/hemofiltrasjon ved initial ammoniakk > 300umol/l eller ammoniakk som ikke faller raskt til < 200umol/l med Carbaglu og øvrig behandling.

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

Stikkord: PA, Propionic acidemia, Propionyl-CoA Carboksyase deficiency, PCC deficiency, Propionyl-CoA karboksyase defekt,

<http://omim.org/entry/606054>. ORPHA35.

Sykdomsgruppe: Defekt i nedbrytning av aminosyrer som gir organisk aciduri.

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av propionylcarnitin (C3) og C3/C2 ratio. Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelt sykdomsgen 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 propionsyreemi 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 fra 1: 30.000 til 1:100.000
- Autosomt recessiv tilstand, dvs. 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese

- En defekt i enzymet propionyl-CoA karboksylase hindrer nedbrytning av 4 aminosyrer (metionin, treonin, valin, isoleucin), kolesterol sidegrener og fettsyrer med odde antall karbonatomer. Opptil 1/3 av propionyl-CoA mengden produseres av tarmbakterier.
- Defekt propionyl-CoA karboksylase skyldes sykdomsgivende genvarianter i genene PCCA (OMIM*232000) eller PCCB (OMIM *232050).
- Resultatet blir en opphopning av toksiske metabolitter som propionsyre i blod, og utskillelse av blant annet 3-hydroksypropionsyre og metylcitrat i urin. Sekundære metabolske komplikasjoner er svekket energiproduksjon (Krebs syklus hemmes), og hyperammonemi (enzymet i urea syklus hemmes)
- Propionsyreemi har liknende klinikk som de andre klassiske organiske aciduriene som metylmalonsyreemi (MMA) og isovaleriansyreemi (IVA)

Sykehistorie og forløp

- Hyppigst debut i første leveuke med slapphet, spisevansker, irritabilitet og etter hvert kramper og encefalopati. Ledsages av metabolsk ketoacidose (øket anion gap) og eller hyperammonemi. Ketoacidose er ikke normalt hos nyfødte selv ved faste og annen sykdom og gir sterk mistanke om metabolsk sykdom. Mange (>50 %) kan ha symptomer før screeningsvar foreligger.
- Noen barn har senere debut (mildere former) med akutt metabolsk krise utløst av interkurrent sykdom eller sykdommen kan presenteres som forsinket psykomotorisk utvikling/"failure to thrive". Varig neurologisk skade ses ved sen diagnose. Betydelig tendens til senere akutte metabolske kriser ved infeksjoner.

- Benmargsdepresjon med både neutropeni, trombocytopeni og pancytopeni kan ledsage PA og disponere for blødning (inkl. hjerneblødning) og infeksjoner.
- Under akutte metabolske kriser kan pasienten utvikle alvorlig kardiomyopati og pancreatitt. Kardiomyopati kan også utvikles uten metabolsk krise.

Bekreftelse av diagnosen Propionsyreemi:

- Bekreftelse av diagnosen får man ved undersøkelse av organiske syrer i urin, aminosyrer og acylkarnitiner 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 acylkarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi OUS Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket Tlf: 23071048.
- Genetisk analyse utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bærertesting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bærertesting avtales med Nyfødtscreeningen.
- Enzymmåling i fibroblaster er kun aktuelt dersom genetisk diagnose er usikker, utføres for eks i Amsterdam (se <http://www.labgmd.nl/>).
- 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:

- Metylmalonsyreemi
- Prematuritet
- Vitamin B12 mangel (hos mor og eller barn, samt defekter i vitamin B12 metabolisme)
- Multipel karboksylase defekt

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- **Diett:** I utgangspunktet reduseres morsmelk til 100ml/kg/d (tilsvarende naturlig protein 1g/kg/d) /morsmelkerstatning ~70ml/kg/d. De første levemnd tåles ofte opptil 1,5g7kg/d naturlig protein. Faste må unngås. Start tilskudd med proteinerstatning (metionin/treonin/valin/ isoleucin fri morsmelkerstatning = MMA/PA Anamix Infant, 69 kcal/100ml). I praksis gjøres dette ved at barnet får en viss mengde spesial aminosyreblending på flaske først til hvert måltid og deretter ammer fritt etterpå. For barn som ikke blir ammet gis en fast mengde morsmelkerstatning først i måltidet, deretter "fri mengde" proteinerstatning. Proteintilførselen må individualiseres og styres av plasma aminosyrer som måles jevnlig i starten, konfererer MBK. Tilstanden krever tett samarbeid med og oppfølging av erfaren klinisk ernæringsfysiolog. Ved kontroller måles plasma aminosyrer samt "proteinstatus" (lengdevekst, albumin og urea) for justering av tilførsel av naturlig protein og syntetiske aminosyrer. Ammoniakk gir en pekepinn på grad av metabolsk kontroll (mange av de alvorligst rammet har verdier rundt 100 i god fase). Karnitin-nivå følges minst 2x årlig. Svært mange med propionsyreemi får spisevansker og dette vanskeliggjør god metabolsk kontroll og tilfredsstillende vekst. Mange får derfor innlagt gastrostomi. Obs; disse barna blir lett dehydrerte; rikelig basalt væskeinntak hos disse barna bidrar til god metabolsk kontroll. Obs forstoppelse som lett fører til metabolsk ubalanse.
- **Vitaminer, kofaktorer og karnitin:** Biotin (5 mg x 2) prøves initialt, men har sjelden effekt og kan oftest seponeres når diagnosen er bekreftet og kontroll oppnådd. Opptil 1/3 av propionyl-CoA produseres av tarmbakterier. Dette kan behandles med Flagyl mikstur 7.5 mg/kg x 3 de første 10 dager i hver måned (dvs intermitterende behandling). Ikke alle har behov for dette og skal sannsynligvis ikke gis i for mange år. Karnitintilskudd er svært viktig (fremmer utskillelse av toksisk propionylkarnitin og gir tilstrekkelig fri karnitin til metabolismen). Dosen er i utgangspunktet 100 mg/kg per os delt i 3 doser daglig. Dosen justeres ut fra serumnivået (men reduseres sjelden under 100 mg/kg daglig). Ved sykdom (eller problemer med å få tilfredsstillende karnitinnivåer), gis karnitin intravenøs. Kun 10-20 % av karnitin absorberes pr os og høyere dose enn 100mg/kg/d po gir ofte løs mage og vond lukt. Når diagnosen er bekreftet kan Vitamin B12 seponeres (gis initialt da MMA er en differensialdiagnose).

- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer, og tidlig oppstart SOS regime ved sykdom er en essensiell del av behandlingen (**glukosepolymer**). Under akutte metabolske kriser kan pasienten utvikle alvorlig kardiomyopati og pankreatitt. Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som ” kritisk informasjon” i journal og som foreldre har papirversjon av. Ammoniakk, laktat og syre-base samt tilstedeværelse av urin ketoner er trolig mest følsomme parametre for metabolsk dekompenisering. Barna blir lett dehydrerte; rikelig basalt væskeinntak hos disse barna bidrar til god metabolsk kontroll. Barna får dessuten ofte granulocytopeni og trombocytopeni og er utsatt for bakterielle infeksjoner (og noen ganger hos nyfødte hjerneblødning). Man må derfor lete etter bakteriell infeksjon og være liberal med antibiotikabehandling.

Spesielle forhold som må følges opp: Det er beskrevet opticus atrofi og barnet bør følges med øyelegekontroll hvert 1-2 år samt følges ved barnehabiliteringen/ barnenevrolog. Kardiomyopati kan utvikles gradvis og lang QT-tid er beskrevet. Lactacidose kan ses på grunn av relativ tiamin mangel. Førsøk tiamin ved vedvarende høy laktat og for øvrig god kontroll. Barna er også i risiko for å utvikle hjerneinfarkter ved metabolsk dekompenisering.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling: Ved påvist diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges ved behov for Øhj innleggelse. Dette bør i hovedsak skje ved lokal avdeling, men OUS (Barne- og ungdomsklinikken)) 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

Ved adekvat og tidlig behandling kan alvorlige komplikasjoner forhindres og tidlig død unngås. Noen pasienter vil likevel få forsinket utvikling og eventuelt utvikle nevrologiske komplikasjoner og selv tidlig oppstart av maksimal behandling har dessverre ikke vist seg å forhindre forsinket utvikling. Opptil halvparten av pasientene kan allerede være

symptomatiske når screeningresultatet foreligger. Barnet bør vurderes av PP tjenesten i hvert fall før skolestart og mange vil ha behov for flere av barnehabiliteringens tjenester.

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.
- (4) Grunert S.C et al Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. J Inherit Metab Dis 2011