

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av tilstanden Tyrosinemi type 1 med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Vakthavende barnelege (spesialist i pediatri) koordinerer innleggelse av den nyfødte innen 24 timer. Ta blod, urinprøve og gjør andre undersøkelser:

Hb, CRP, hvite, s/b,Na,K, laktat, glukose, ASAT/ALAT, INR, albumin, bilirubin, GT, P-alfaføtoprotein
Ny filterpapirblodprøve merket "kvitteringsprøve" sendes Nyfødtscreeningen - OUS.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet :

Rekvisisjon finnes her: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester/medisinsk-biokjemi/seksjon-for-medfodte-metabolske-sykdommer>

Aminosyrer (0,5 mL heparinplasma)

Organiske syrer (5-10 mL urin)

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve tas før behandlingsstart. Frysnes umiddelbart og sendes på tørris til laboratoriet. Kontakt laboratoriet hvis behov for rask analyse, tlf. 23 07 10 48

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23073179/23072791 evt 23070000, calling 26923/22791.

Etter kl 16: Vakthavende barnelege OUS RH: Tlf 23070000, calling 26870

OPPSTART BEHANDLING:

Prinsipper: Medikamentet nitisinone (=NTBC = Orfadin®) stopper nedbrytningen av tyrosin og dermed produksjonen av levertoksiske metabolitter. Diett med kontrollert proteininntak forhindrer skadelige avvik av P-tyrosin og andre aminosyrer.

Overvåkning: Serum nitisinone speil. Succinylaceton i plasma og urin. Lever m. ulike leverfunksjonsanalyser, alfaføtoprotein samt P- aminosyrer for å styre dietten.

NB! Friske nyfødte trenger i liten grad endret diett. De vokser så mye at tyrosinmolekylene stort sett bygges inn i proteiner i stedet for å brytes ned til skade for lever og nyrer. Det betyr også at hastegraden for oppstart med medikament er moderat ved friskt barn. Medikasjonen bør imidlertid være igangsatt i løpet av de første 3 leveuker.

Asymptomatisk nyfødt (og normale leverprøver)

- Fortsette amming/morsmelkerstatning som for andre barn.
- Bestill medikamentet nitisinone = NTBC = Orfadin®

Dosering: 1 mg/kg /døgn fordelt på to doser.

- Kontakt erfaren klinisk ernæringsfysiolog for å planlegge dietten, evt konferer klinisk ernæringsfysiolog, OUS RH)

Symptomatisk nyfødt

Akutt og alvorlig leversykdom er mulig, men uvanlig i nyfødtperioden ved HT1. I så fall: nitisinone (NTBC) må gis RASKT (bestill evt. med kurertransport). Økt dosering: 2 mg/kg/døgn i to doser. Sørg for nok ernæring, men et minimum av tyrosin og fenylalanin (TYR Anamix infant). I påvente av medikamenteffekt behandles leversvikten. Kontroll av INR, albumin, elektrolytter, syre/base-status. Tlf: 23072017/23072018

Alle henvises til Genetisk veiledning

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av tilstanden Tyrosinemi type 1 med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Sykdomsgruppe: Defekt i omsetning av aminosyren tyrosin.

Stikkord/ Synonymer: Hereditær tyrosinemi type 1 (HT1), svikt i enzymet fumarylacetoacetat hydrolase (FAH) også kalt fumarylacetoacetase.

Lærebok: Saudubray et al:

<http://www.springerlink.com/content/978-3-642-15719-6/#section=987447&page=1&locus=0>

Kap 18, s. 267 – 271

Omfattende lærebok: Scriver et al:

http://www.ommbid.com/OMMBID/a/c.html/amino_acids/hypertyrosinemia

Kap. 79, s. 10 -16

Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser funn av succinylaceton over 2 µM.

Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden HT1 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:

- Insidens: I Norge: ca. 1 pasient pr. 75.000 levende fødte (i underkant av 1 pr år).
- HT1 er en autosomal recessiv tilstand, dvs. foreldrene har 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap. Barnet er enten homozygot for én sykdomsgivende genvariant (mutasjon) eller sammensatt heterozygot for to ulike mutasjoner i FAH genet. Foreldrene er friske bærere, og bærere får ingen symptomer på sykdommen.

Etiologi og patogenese:

- Fumarylacetoacetat Hydrolase (FAH) er det siste enzymet i tyrosinnedbrytningen som i all hovedsak foregår i lever.

TYR1_03012017_JVJ

- Svikt i FAH fører til opphopning av toksiske metabolitter som skader lever og nyrer, men kan også påvirke nervesystemet.
- Leversymptomene er mest fremtredende, og tilstanden kan beskrives som en kjemisk hepatitt.

Sykehistorie og forløp:

Ubehandlet varierer sykdomsforløpet betydelig med symptomdebut fra første levemåned til voksen alder. Sykdomsbildet er i hovedsak akutt eller kronisk. Ved den akutte typen utvikles en alvorlig leversvikt og koagulopati med symptomdebut vanligvis i løpet av de første 2-6 levemåneder. Effekten på leverens syntesefunksjon er slående. Albumin faller og INR stiger kraftig. Det er ikke tilsvarende store avvik mht ASAT, ALAT og galleparametre. Høy bilirubinstigning er et sent tegn som vitner om svært alvorlig leverstatus på eller over grensen til transplantasjon. Tilstanden har ubehandlet høy dødelighet. Den kroniske typen gir forstørret lever og milt, levercirrhose, koagulopati og nyresykdom med hypofosfatemisk rakitt. Nevrologiske kriser som ved porfyri kan forekomme. Ubehandlet er det ved kronisk tyrosinemi meget høy risiko for utvikling av leverkreft. Også etter iverksatt behandling er faren for leverkreft økt. Risikoen øker betydelig jo eldre pasientene er på diagnosetidspunktet. Leverkreft har i noen tilfeller vært første symptom på sykdommen. Ved sviktende diettbehandling vil tyrosin nivå i filterblodprøven bli svært høy og kan blant annet føre til smertefulle utfellinger av tyrosinkrystaller i kornea.

Bekreftelse av diagnosen:

Bekreftelse av diagnosen får man ved påvisning av succinylaceton i urin. Svaret vil som regel foreligge dagen etter prøvens ankomst i laboratoriet. Oppfølgende genetiske analyser tar normalt tre dager.

- Genetikk: Genetisk analyse bekrefter sykdom. Sekvensering av *FAH* gen utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bærertesting av foreldre gjennomføres for å avklare sikker genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bærertesting avtales med Nyfødtscreeningen.

Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kommentarfeltet skriver "kwitteringsprøve". Sendes på vanlig måte. Nyfødtscreeningen er en nasjonal behandlingstjeneste og er pålagt overvåkning og oppfølging av behandlingsresultater. Til dette formålet fører vi kvalitetsregister over varslede funn og resultater av diagnostikk og oppfølging. Nyfødtscreeningen er avhengig av skriftlig tilbakemelding fra behandlende lege med resultat av

etiologisk utredning og opplysninger om iverksatt behandling. Skjema til dette formål sendes fra Nyfødtscreeningen ved skriftlig varslings av positive funn.

Differensialdiagnoser :

Ved sikker påvisning av forhøyet succinylaceton er diagnosen entydig.

Langsiktig behandling ved etablert diagnose

- Behandlingen er livslang.
- Medikamentet nitisinone (NTBC) stopper nedbrytningen av tyrosin meget effektivt og dermed produksjon av giftige metabolitter. Det gis 1mg/kg/døgn fordelt på to doser. I løpet av de 20 årene medikamentet har vært i bruk har ikke bivirkninger vært noe stort problem. Men medikamentet må tas hver dag, inkonsekvent medisinerings kan påskynde sykdomsprosessen i lever.
- Den medisinske diett er oppbygget som en tyrosin restriktiv diett for å forhindre for høye tyrosinnivåer. Pasientens hovedkilde til protein består av en proteinerstatning, som inneholder alle aminosyrer unntatt tyrosin. I tillegg gis naturlig protein i den grad pasienten tåler det. Ofte gis det også ekstra av aminosyren fenylalanin.

Dietten skal følges især av klinisk ernæringsfysiolog. Regelmessige bestemmelse av tyrosin og fenylalanin i filterblodprøve tjener til reguleringen av den medisinske diett. Man tilstreber et tyrosin nivå under 300 µM i disse prøver.

- Behandlingens tredje komponent er overvåkning. På grunn av den økte faren for utvikling av leverkreft, gjøres det jevnlig kontroller av urin- og blodprøver samt ultralyd us.. Ultralyd undersøkelse av lever gjøres årlig. Aminosyrekvantitering, alfaføtoprotein tas i tillegg til vanlige blodprøver hver 3. måned. Serum nitisinone og Succinylaceton i urin og plasma kontrolleres hver 6. måned.
- Levertransplantasjon er nødvendig ved påvist leverkreft eller for pasienter som ikke responderer på nitisinone.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling

Lokale sykehus og Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet OUS har tradisjonelt samarbeidet om kontrollene av HT1-pasientene. De har hatt en kontroll årlig ved OUS og øvrige kontroller lokalt. Annet hvert år arrangeres det et seminar for pasienter og pårørende ved OUS i forbindelse med kontrollene.

Prognose:

- Ved tidlig oppstart av adekvat behandling er prognosen god og risiko for leverkreft betydelig redusert.
- Det er usikkert om eller i hvilken grad kognitive utvikling blir påvirket av sykdommen. Vi regner med at de fleste pasienter, som diagnostiseres nå diagnostiseres ved nyfødtscreeningen, vil ha helt normal utvikling. Mulig økt forekomst av skoleprestasjoner under gjennomsnittet for pasientgruppen har vært diskutert.

ICD-10: E70.2

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) Saudubray, van den Berghe. Inborn Metabolic Diseases. 5th Edition 2011.

TYR1_03012017_JVJ

Oppdatert 3.1.17 JJO

TYR1_03012017_JVJ