

Retningslinjer for oppstart av behandling av 3-OH-3-metylglutaryl CoA lyasedefekt (HMG-CoA-lyasedefekt) med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23077825/23077827, 23077831, 23077820. 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 urinprøver:

- P-glukose, Hb, leu m/diff, trc, CRP, kreatinin, karbamid, syre/ base, laktat, elektrolytter, ketoner i blod eller urin, ammoniakk, ALAT, ASAT, INR, albumin, frie fettsyrer.
- Ny filterpapirprøve merket «kvitteringsprøve» i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen OUS.
- Det skal også tas sendeprøver til Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS Rikshospitalet. Rekvisisjon til metabolsk utredning finnes her: www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner
Acylkarnitinner (0,5 ml EDTA-plasma)
Fri og total karnitin (0,5 ml serum)
Aminosyrer (0,5 ml heparinplasma)
Organiske syrer (5-10 ml urin)

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve tas før behandlingsstart. Prøvene til Avdeling for medisinsk biokjemi fryses umiddelbart og sendes på tørris til laboratoriet.

Ved risiko for død: Frys 0,5 ml EDTA plasma, 0,5 ml serum, 0,5-2 ml fullblod for DNA, 5-10 ml urin. Fibroblastkultur (kan tas post mortem).

OPPSTART BEHANDLING: *Unngå faste, gi ernæring hver 3. time eller kontinuerlig!*

Asymptomatisk nyfødt: Fortsett med morsmelk 120 ml/ kg eller morsmelkerstatning 120 ml/ kg. Tilstreb 100 kcal/ kg/ døgn. Gi resten av kaloribehovet som glukosepolymer (Resource energipulver, Fantomalt eller tilsvarende) 10 g/ 100 ml, 50 ml/ kg/ d = 20 kcal/ kg/ d.

Start med karnitintilskudd 100 mg/ kg/ døgn fordelt på 3-4 doser per os.

Symptomatisk nyfødt (slapphet, oppkast, encefalopati):

- Stopp morsmelk/ morsmelkerstatning initialt (mor pumper seg).
- Start glukosepolymer per os (Resource energipulver, Fantomalt eller tilsvarende) i dosering 10 gram per 100 ml, 150-200 ml/ kg/ døgn = 60-80 kcal/kg. Gis hver 2.-3. time gjennom hele døgnet. Reintroduser noe naturlig protein (0,5 g/ kg/ d) etter 24-36 timer.
- Hvis alvorlig sykt barn, eller manglende respons på peroral behandling, start iv glukose 15% med elektrolytter, 150 ml/ kg/ d (90 kcal/ kg/ d). I tillegg clinoleic/ intralipid/ smof lipid 1 gram/ kg/ døgn (= 9 kcal/kg/d). Tilstreb 100-120 kcal/ kg/ døgn. Ønsket blodsukker 6-10 mmol/L, start evt. insulin ved høyt blodsukker. Reintroduser noe naturlig protein (0,5 g/ kg/ d) etter 24-36 timer, og øk gradvis til 1,5 g/ kg/ d over noen dager, justert etter toleranse.
- Start karnitin 200 mg/ kg/ d fordelt på 4 doser i.v.

Retningslinjer for oppstart av behandling av 3-OH-3-metylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG-CoA lyasedefekt) med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Stikkord: 3-OH-3-metylglutaryl-CoA lyasedefekt, HMG-CoA lyasedefekt, 3-HMG, 3-OH-3-metylglutarsyreuri.

<http://omim.org/entry/246450>

Sykdomsgruppe: Ketogenesedefekt og organisk aciduri.

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48 timer etter fødsel analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av 3-hydroxyisovalerylkarnitin (C5OH) og 3-metylglutarylkarnitin (C6DC). Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelt sykdoms-gen utføres på samme filterkort. Ved funn av to sykdomsgivende varianter kan bæreresting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bæreresting 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 hereditet

- Svært sjelden tilstand med ukjent forekomst. Ca 100 rapporterte kasuser på verdensbasis.
- Tilstanden er mest utbredt i Saudi-Arabia og på den Iberiske halvøy. I Portugal er prevalensen 1:100 000.
- HMG-CoA lyasedefekt er en autosomalt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese

- HMG-CoA lyasedefekt er en autosomalt recessiv tilstand som skyldes defekt i enzymet HMG-CoA lyase. Enzymet katalyserer det siste trinnet i syntesen av ketoner i hepatocyttenes mitokondrier. Aminosyren leucin omdannes også til ketoner via samme metabolske vei. Tilstanden svekker derfor produksjonen av ketoner, og vil i tillegg forårsake akkumulering av metabolitter fra nedbrytningen av leucin. Barn med denne tilstanden vil raskt utvikle alvorlig hypoglykemi under faste pga utilstrekkelig ketonlegemeproduksjon.

Sykehistorie og forløp

- 30% av pasientene debuterer klinisk innen fem dager etter fødsel, etter en kort symptomfri periode. Resterende debuterer stort sett i løpet av første leveår, og symptomer trigges da stort sett av en situasjon der barnet er katabolt, som en infeksjon eller lengre intervaller mellom måltider.
- Typisk debut er hypoglykemi uten samtidig forhøyede ketoner. Kliniske symptomer vil være et Reye-liknende bilde med oppkast, redusert bevissthet, hypotoni, svekket leverfunksjon/ hepatomegali og epileptiske anfall. Barnet kan utvikle pankreatitt og kardiomyopati. Eldre barn debuterer gjerne med episodisk hypoketotisk hypoglykemi, hepatomegali og encefalopati etter interkurrente infeksjoner. Vær obs på at hypoglykemi *kan* være sent tegn på dekompenisering. Tidlige tegn kan være subtile, som slapphet eller hypotoni. Intervensjon må starte før blodsukkeret blir lavt, slik at blodsuktermåling ikke alene skal være bestemmende for behandling med SOS-regime.
- Biokjemisk ses ofte alvorlig metabolsk acidose, laktatstigning, hyperammonemi, unormale leverfunksjonsprøver. Prøve tatt under hypoglykemi med høyt nivå av frie fettsyrer i plasma og samtidig lave ketoner (FFA/ ketoner > 2,5) gir mistanke om ketogenesedefekt eller fettsyreoksidasjonsdefekt.
- Den metabolske dekompenasjonen skyldes mangel på ketoner ved faste, og påfølgende hypoglykemi på grunn av stort forbruk av glukose. Videre vil svekket nedbrytning av leucin medføre opphopning av giftige metabolitter (organiske syrer). Både mangel på energisubstrat for hjernen og den metabolske acidosen er skadelig for hjernen.
- På lang sikt vil flere få nevrologisk sekvele med epilepsi, psykisk utviklingshemning, hemiplegi og cerebralt synstap.
- MR caput viser typiske forandringer i form av diffuse, ofte multifokale signalforandringer i hvit substans på T2-vektet serie.

Bekreftelse av diagnosen

- Organiske syrer i urin: Økt mengde 3-OH-3-metylglutarsyre og 3-metylglutarsyre.
- Acylkarnitiner viser forhøyet 3-metylglutaryl-karnitin og 3-OH-isovaleryl-karnitin.
- Organiske syrer er vanligvis ferdige to dager etter mottatt prøve. Hvis barnet er svært sykt kan det gjøres på dagen. Det samme gjelder acylkarnitiner og plasma aminosyrer. Ved behov

for rask analyse må man kontakte Avdeling for medisinsk biokjemi på Rikshospitalet, tlf. 23071048.

- Genetisk analyse bekrefter tilstanden, og sekvensering av HMGCL-genet utføres på filterkortet på Nyfødtscreeningen.
- Nyfødtscreeningen ønsker alltid en kontroll av filterkortprøven, merket «kvitteringsprøve» i kommentarfeltet. Nyfødtscreeningen ved OUS 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 for dette kan lastes ned fra vår nettside, og er i tillegg vedlagt svarrapporten fra Nyfødtscreeningen.

Differensialdiagnoser

- Reyes syndrom
- Fettsyreoksidasjonsdefekter
- Andre organiske acidurier

Langsiktig behandling ved etablert diagnose

- Diett: Det viktigste prinsippet er å unngå faste, og å tilføre tilstrekkelig med kalorier for å unngå å tømme glukosereservene. En moderat proteinredusert diett anbefales på grunn av svekket leucinedbrytning. For å sikre aminosyreeinntak kan man gi en leucinfri proteinerstatning. Kosten utarbeides av klinisk ernæringsfysiolog med erfaring på området. Fettrestriksjon er mer omdiskutert, men anbefales noen steder. I situasjoner med høyt metabolsk stress, som ved infeksjoner, gis SOS-regime som sikrer et høyt inntak av karbohydrater.
- Karnitin: Pasienten skal ha karnitintilskudd 50-100 mg/ kg/ d fordelt på 3 doser.
- SOS-regime: Tilstanden medfører stor risiko for metabolsk krise ved interkurrent infeksjon, særlig ved feber og oppkast. Pasientene kan raskt utvikle alvorlig metabolsk acidose og hypoglykemi. Ved infeksjoner eller slapphet, skal man starte SOS-regime: Glukosepolymer (Resource energipulver, Fantomalt eller tilsvarende), og inntak av protein og fett stoppes i 24-36 timer. Ved oppkast av SOS-regimet eller forverret allmenntilstand, må barnet innlegges for intravenøs glukosebehandling. Man gir da karnitin intravenøst (200 mg/ kg/ d fordelt på 4 doser) da store doser per os tolereres dårligere og enteralt opptak kun er på 15%. Man må være liberal med antibiotika ved

infeksjoner. Det er stor risiko for dehydrering, og væske må gis i tilstrekkelig mengder. Bufring av acidose må vurderes ved $\text{pH} < 7,10$. Alle pasienter skal ha et skriftlig regime lenket til journalens kritiske informasjon og i papirkopi til foreldrene.

- Plasma aminosyrer måles ved kliniske kontroller for å vurdere om nivåene fra aminosyrer er tilstrekkelig, prøven tas rett før måltid. I tillegg følges tilvekst, karbamid og albumin. Karnitin måles x 2 per år. Acylkarnitiner måles i fredelig fase for å ha sammenlikningsgrunnlag ved alvorlig sykdom.
- Barn som har gjennomgått en metabolsk krise med varig skade bør følges av nevrolog/habilitering i tillegg til metabolske kontroller.

Oppfølging

Ved påvist diagnose avklares det i samarbeid med lokalsykehus hvor pasienten skal innlegges ved behov for akutt hjelp. I hovedsak bør dette være ved lokalsykehus. Barne- og ungdomsklinikken på OUS tar i mot pasienter ved behov. Hvis OUS blir involvert i videre oppfølging, kan dette skje som et samarbeid med lokalavdeling.

Prognose

Prognosen er god ved rask diagnose. Nevrologisk sekvele er imidlertid vanlig hos de som har gjennomgått metabolske kriser, spesielt ved neonatal debut. Det er risiko for gjentatte episoder med encefalopati gjennom barndommen. Ved riktig diettbehandling kan metabolske kriser unngås i voksen alder. Dødeligheten er angitt til rundt 15-20% uten nyfødtscreening.

ICD-10: E71.1 Annen forstyrrelse i metabolismen av grenede aminosyrer.

Referanser og lenker:

- (1) Saudubray, Baumgartner. Inborn metabolic diseases. 5th edition 2016.
- (2) Zschocke J., Hoffmann G.F., Vademecum Metabolicum, Diagnosis and Treatment of IEM. 3rd revised edition 2011.
- (3) S.C. Grünert, *et al.* 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients; Mol Genet Metab 121 (2017); pp. 206-215

- (4) http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=20
- (5) <http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp?s=az&i=h>