

Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer

Nyfødtscreeningen



Retningslinjer for oppstart behandling av remetyleringsdefekter ved positivt screeningfunn

Viktig informasjon

Innleggelse

Vakthavende lege ved nyfødtscreeningen koordinerer i samarbeid med vakthavende lege på lokal barneavdeling for innleggelse/mottak som regel samme dag eller dagen etter. Med sjeldne unntak har ikke disse sykdomsgruppene metabolske kriser men tidlig behandling er svært viktig for best mulig prognose. Maternelt betinget vitamin B12 mangel hos barnet inngår ikke som primær screeningtilstand men kan ha overlappende screeningmarkører med remetyleringstilstander og kan avdekkes sekundært. Metabolske barneleger ved OUS Rikshospitalet vil bistå med informasjon av familie, oppstart av behandling og oppfølging ved behov.

Anbefalingene nedenfor følger internasjonale reviderte retningslinjer som blir ferdigsstilt 2025 kan og medføre mindre endringer.

Ta følgende prøver ved mottak av barnet:

- Hb, hct, MCV, MCH, MCHC, CRP, hvite, diff, trc, kreatinin, urinstoff, syre/base, laktat, elektrolytter, plasma total homocystein og metylmalonsyre, folat og total vitamin B12 (evt holotranscobalamin i tillegg)
- Ta kvitteringsprøve til Nyfødtscreeningen på rødt filterkort som benyttes ved ordinær nyfødtscreening. Skriv «kvitteringsprøve» i kommentarfeltet og send til Nyfødtscreeningen.
- Sendep prøver til seksjon for medfødte metabolske sykdommer OUS Rikshospitalet: (vaktmobil: 90927517), rekvisisjon: [Rekvisisjon for medfødte metabolske sykdommer - Oslo universitetssykehus HF](#), alt sendes frosset:
 - Heparinplasma (0,5 ml) til plasma aminosyrer
 - EDTA plasma (0,5 ml)
 - 5-10ml urin
- Dersom utredning avdekker maternelt betinget B12 mangel skal det tas prøver av mor før oppstart behandling (Hb, B12, folat, MMA, homocystein) og hun bør utredes for årsak.

Oppstart behandling frem til spesifikk tilstand er avklart genetisk

Ingen av remetylerings- tilstandene har diettrestriksjon. Fortsett med morsmelk/morsmelk erstatning som hos friske barn.

- Etter blodprøver er tatt over:
- Start hydroxycobalamin 1 mg intramuskulært daglig (1mg/ml, 0,5 ml i hvert lår) som justeres når spesifikk diagnose er avklart, se under.
- CAVE lystgass

Patofysiologi og presentasjon

Er lite avklart men antas blant annet å være knyttet direkte eller indirekte til høy p-homocystein og lav metionin; metionin er en viktig forløper for s-adenosylmetionin som er universell metyldonor blant annet for metylering av DNA og RNA, og er også metyldonor i metabolismen av kreatin, myelin og neurotransmittere.

De fleste barn med remetyleringsdefekter presenterer i nyfødtp perioden eller de første levemånedene.

Mildere former kan debutere først i senere barne-, ungdoms eller voksenalder og kan ha normale screeningmarkører. Ernæringsvansker, vektstagnasjon og utvikling av mikrocefali, epilepsi og muskulær hypotoni, er vanligste debutsymptomer/funn. I sjeldne tilfeller kan nyfødte med kobalamin C defekt ha metabolsk acidose. Cytopenier (nøytropeni og megaloblast anemi) og utvikling av nystagmus og strabisme kan ses ved kobalamin C, D, E og G defekt. Tidlig debuterende kobalamin C defekt utvikler makulopati.

Bekreftelse av remetyleringstilstander

Biokjemiske analyser vil skille mellom hovedgrupper: Kombinerte remetyleringsdefekter har forhøyet metylmalonsyre (MMA) og homocystein og lav metionin, mens isolerte remetyleringsdefekter har normal MMA og forhøyet homocystein og (normal) til lav metionin (Figur 1). For metionin analyse er det viktig med prøve tatt fastende/før måltid (spedbarn: 3-4 timer fastende). Bekreftelse av spesifikk diagnose er genetisk (med unntak av maternell B12 mangel).

Behandling av kombinerte remetyleringsdefekter:

Kobalamin F, J, C, D-MMA/HCY defekter:

Kobalamin C defekt:

- **Start høydose hydroxykobalamin intramuskulært så raskt som mulig:**
- Dose: $\geq 0,35\text{mg/kg}$ intramuskulært daglig (for eksempel 2 mg hos nyfødt). Sterk hydroxykobalamin løsning må benyttes (Hydroxycobalamin acetat Stereop 10mg/2ml): 1 mg fordeles i hvert lår (im). Høy hydroxykobalamin dose anbefales minst de første to leveår for Cbl C defekt homozygot for c.271dupA, ved mildere former kan dosen reduseres.

NB: Kobalamin C defekt skal IKKE ha cyanokobalamin

- Folininsyre (kalsiumfolinat) 2 mg daglig

- Cystadane (pulver, kan blandes i melk): 100- 250mg/kg/d delt på 3 doser.

Kobalamin F, J, D-MMA/HCY defekter:

- Hydroksykobalamin ≥ 0.35 mg/kg im daglig.
- Folininsyre (kalsiumfolinat) 2 mg daglig
- Cystadane 100-250mg/kg/d delt på 3 doser.
- CAVE lystgass.

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyet propionylkarnitin (C3) og C3/C2 og lav eller lav normal metionin. Retest (2.tier) av filterkortblodprøve viser forhøyet MMA og homocystein.

Bekreftelse av diagnosen(e):

Forhøyet plasma (p)- metylmalonsyre og forhøyet p- total homocystein (oftest $>100\mu\text{mol/L}$ men kan være betydelig lavere initialt), peker mot tilstander med kombinert remetyleringsdefekt ved (vanligvis) normal vitamin B12-konsentrasjon. Spesifikk diagnose bekreftes genetisk.

Forekomst

Samlet $<1:100.000$

Prognose

Tidlig behandling bedrer neurologisk prognose, men noe forsinket utvikling og makulopati må påregnes ved CblC defekt selv om det er holdepunkter for at tidlig aggressiv hydroksykobalamintilførsel bedrer kognitiv funksjon og makulopati og forebygger hydrocefalus, makrocytær anemi og nyresykdom.

Behandling av isolerte kobalamin remetyleringsdefekter

Kobalamin D-HCY, E og G defekt

- Hydroksykobalamin minimum 0.3mg/kg im daglig (B12 depot). **NB: Ikke gi cyanokobalamin**
- Folininsyre (kalsiumfolinat) 2 mg daglig
- Betain (Cystadane pulver) 100-250mg/kg/d delt på 2- 3 doser.
- Metionin tilskudd vurderes om p-Metionin ikke oppnås i normalområdet med ovenstående behandling.

Behandling av alvorlig Metylentetrahydrofolat reduktase defekt (MTHFR defekt): Rask oppstart med Betain er avgjørende!

- **Betain (Cystadane pulver): 100- 250mg/kg døgn fordelt på 3 doser oralt**
- Metylfolat 45 mg/dag. Dersom metylfolat ikke er tilgjengelig: Folininsyre (kalsiumfolinat) 2 mg daglig. Folsyre anbefales ikke.
- Vitamin B12: Gis kun ved B12 <300pmol/l: 0,5- 1 mg/dag peroralt (Behepan tbl knuses og blandes i vann, gis oralt m sprøyte)
- Metionin tilskudd vurderes om ikke optimalisert dose av Betain normaliserer p-metionin,

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser lav metionin, og 2. tier test av filterkortblodprøve viser normal MMA og forhøyet p-homocystein.

Bekreftelse av diagnosen:

Normal/lav p-metylmalonsyre (<0.3 $\mu\text{mol/L}$, men kan være høyere hos et MM ernært nyfødt barn), forhøyet p- total homocystein (oftest > 100 $\mu\text{mol/L}$ men kan være betydelig lavere initialt) sammen med lav/normal metionin, peker mot isolert remetyleringsdefekt . Genetisk analyse utføres i DNA ekstrahert fra det opprinnelige nyfødtscreeningkortet, og prøvesvaret vil vanligvis foreligge ved utvarsling eller kort tid etter. Tilstandene arves autosomt recessivt, og bærerrest av foreldre kan bekrefte at genvariantene er nedarvet og lokalisert på hver sin genstreng.

Forekomst

Insidens av alvorlig MTHFR defekt, Cbl D/HCY, CblE/G defekt er sjeldnere enn 1:100.000. NB: MTHFR polymorfismer er vanlig forekommende hos kaukasiere (~10%).

Prognose

Prognose vil dels variere med type og alvorlighetsgrad innen de ulike tilstandene. Ubehandlet gir alvorlig MTHFR mangel forsinket utvikling, og utvikling av epilepsi, ataksi og perifer nevropati er vanlig. Tidlig behandling med betain bedrer prognosen betraktelig inntil normal utvikling. Cbl D-HCY, E, G defekt har også bedre prognose ved tidlig behandling med redusert opptreden av epilepsi og stabilisering men sannsynligvis ikke normalisering av

kognitiv utvikling eller nystagmus/strabisme. Behov for støttefunksjoner (for eksempel PPT) kan bli nødvendig og må individualiseres til det enkelte barn. Barnet bør gjøre nevrokognitiv utredning før skolestart. Barn med maternell vitamin B12 mangel vil ha helt normal utvikling etter behandling med B12.

Oppfølging

Ved etablert diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor oppfølging av pasient skal ivaretas. Barne og ungdomsklinikken ved OUS Rikshospitalet kan ta imot pasienter og foreslå behandling ved behov. Dersom OUS blir involvert i videre oppfølging kan dette skje i samarbeid med lokale barneavdeling.

Barn med remetyleringsdefekter bør kontrollere hematologi, MMA og homocystein og plasma aminosyrer (metionin) hver 3. mnd i 1. leveår og deretter halvårlig de første leveårene. Mål: Reduksjon av p- total homocystein til <50-100 µmol/l (behandling titreres mot lavest tHcy) og normal p- metionin (alderjustert). Kobalamin remetyleringsdefekter bør følges av øyelege med oppstart nyfødtalder.

NB: Pasienter med CblC, CblG /E defekt bør følges med urin-p/k ratio og nyrefunksjon da de *kan* utvikle snikende proteinuri inntil nefrotisk syndrom, gradvis nyresvikt og også HUS kan forekomme fra spedbarnsalder og utover.

Maternell vitamin B12 mangel

Barn av mødre som har (ofte ikke erkjent) vitamin B12 mangel, kan utvikle B12 mangel dersom barnet ammes, og uspesifikke symptomer (dårlig vektoppgang, tremor, apneer, kramper). Symptomer opptrer oftest tidligst fra 1—2 mnd alder. Vitamin B12-mangel kan også vise seg biokjemisk og klinisk senere i første leveår hos barn som har hatt normal nyfødt screening, se kapittel i pediatriveileder.

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyet propionylkarnitin C3 og C3/C2 og lav eller lav normal metionin eller met/phe. Retest (2.tier) av filterkortblodprøve viser forhøyet MMA og total homocystein, men som oftest med lavere verdier enn de genetiske remetyleringstilstandene og med fravær av genetisk funn.

Bekreftelse av diagnosen:

Redusert total B12 (<300 pmol/L), forhøyet p-MMA (dårligere markør hos morsmelksernærte spedbarn med oftest >2 µmol/l og p- total homocystein (>10 µmol/l). Dersom utredning konkluderer med maternelt betinget B12 mangel bør mor også utredes for B12 mangel (Hb, indices, B12, folat, MMA, homocystein), henvises fastlege for utredning og behandling

Behandling

Nyfødte med maternelt betinget B12 mangel er asymptotiske men dersom de morsmelksernæres bør de få B12 tilskudd frem til fast føde er etablert. Vitamin B12 mikstur er ikke tilgjengelig i Norge.

- Alternativ 1: Cyanokobalamin 0,5-1 mg x1 daglig (Behepan tbl 1 mg, knuses og blandes i vann, gis oralt med sprøyte)
- Alternativ 2: Hydroksykobalamin 1 mg im (B12 depot) sikrer rask tilførsel av B12 ved komplansevansker/alvorlig B12 mangel og kan etterfølges av cyanokobalamin 0,5 - 1mg x1 pr dag (Behepan 1 mg knuses, blandes i vann og gis med sprøyte i munn)

Oppfølging

B12, folat, MMA og p-homocystein normaliseres raskt ved B12 tilskudd: Forslagsvis kontroll 2 uker, 3 mnd og 6 mnd etter behandling men kan individualiseres. Ved manglende etterlevelse kan ny 1 mg B12 depot im gjentas. Når barnet er etablert på fast føde er videre B12 tilskudd sjelden nødvendig.

Behandlingsretningslinjene er utarbeidet av:

Trine Tangeraas, Asbjørg-Stray Pedersen, Berit Woldseth