

Retningslinjer for oppstart behandling av Biotinidasedefekt med utgangspunkt i positivt screeningfunn

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23075971/23075972/23075969/23075960 evt. 23070000, calling 22791/26923/22753

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

Vakthavende barnelege koordinerer innleggelse av den nyfødte innen en uke. Ta blod og urinprøve: , Na, K, Ca, S/B, laktat, glukose, Hb, CRP, hvite, diff, trc , ASAT, ALAT, kreatinin, albumin, bilirubin, urinstix (ketoner). Ny filterblodprøve merket "kvitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen – OUS.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet:

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

Enzymundersøkelse: biotinidase (0,5 mL serum).

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

Acylkarnitiner (0,5 mL EDTA-plasma).

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 fullblod for DNA, 5-10 mL urin. Fibroblastkultur (kan tas post mortem).

Oppstart behandling:

Asymptomatisk nyfødt (de fleste):

- **Biotin:** 5 - 15 mg/døgn x1 har god effekt og sikrer normal utvikling når behandlingen settes i gang før symptomer utvikles. 5 -10 mg velges til de med enzymaktivitet fra 10-20 % og 15 mg til dem med enzymaktivitet < 10 % (tar noen dager før svar på restenzymaktivitet, så start med 10mgx1).

Symptomatisk nyfødt (myoklone kramper, hypotoni, forsinket utvikling, ataksi, konjunktivitt, eksem, håravfall). Det er dog sjelden biotinidasedefekt gir symptomer i første leveuke.

- Biotin: 15-20 mg/døgn delt i 2 doser

- Kortvarig stans i morsmelk/morsmelkerstatning. Gi i stedet glukosepolymer po 10g/100 ml, 150-200ml/kg/d (evt. sonde) evt. glukose 12-15 % iv med elektrolytter inntil tilstanden er stabilisert. Start uansett 0,5 gr/døgn naturlig protein innen 36-48 timer

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

Stikkord: BIOT, Biotinidase deficiency, BTD deficiency, Multiple Carboxylase deficiency, late onset, Multiple Carboxylase deficiency, Juvenile onset.

<http://omim.org/entry/253260>. ORPHA79241.

Sykdomsgruppe: Multippel karboksylasedefekt (biotinidasedefekt og holokarboksylase syntetase defekt) skyldes en defekt i nedbryting av organiske syrer. Biotinidasedefekt gir noe mildere metabolske konsekvenser sammenlignet med. holokarboksylase syntetasedefekt (se egen protokoll).

Screeningfunn:

Funn av redusert enzymaktivitet i filterpapirblodprøven tatt 48-72 timer etter fødsel. Metoden analyserer enzymaktivitet ved ved fluorescens-immunoassay. Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelt sykdomsgen (*BTD*) utføres på samme filterkort. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter i *BTD* kan bærertesting av foreldre gjennomføres. Eventuell bærertesting avtales med Nyfødtscreeningen.

Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden biotinidasedefekt 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 arvelighet:

- Incidensen: Angitt til ca. 1: 75.000
- BIOT er en autosomt recessiv tilstand, dvs det er 25 % gjentakelsesrisiko i senere svangerskap.

Etiologi og patogenese

- Biotinidase er et enzym som finnes i de fleste av kroppens vev og spiller en avgjørende rolle for kroppens utnyttelse av vitaminet biotin.
- Biotinidase katalyserer hydrolyse av biocytin (biotinyl-L-lysin) til biotin og lysin. På denne måten frigjøres biotin fra "brukte enzymer". Fritt biotin er igjen en viktig kofaktor for både Pyruvat karboksylase, Propionyl-CoA karboksylase, Beta-metylcrotonyl-CoA karboksylase og Acetyl-CoA karboksylase.
- Biotinidase defekt medfører dermed redusert aktivitet av disse fire biotinavhengige karboksylasene som er viktige for både glukoneogenesen, fettsyresyntesen og aminosyrekatabolismen.
- Genet som koder for biotinidase, *BTD*, er lokalisert til kromosom 3p25.1, og minst 100 forskjellige sykdomsgivende genvarianter i *BTD* kan gi alvorlig nedsatt enzymaktivitet. Mens andre sekvensvarianter i *BTD* er assosiert med partiell biotinidasedefekt (10-30% restfunksjon) som kan gi mild biotinidasedefekt (for behandling, se nedenfor) eller ikke trenger behandling.

Sykehistorie og forløp for alvorlig biotinidasemangel (<10% enzymaktivitet)

- Tilstanden debuterer oftest i spedbarns og småbarnsalderen og ikke i nyfødtp perioden slik man ser ved holokarboksylase syntetasedefekt (se egen protokoll). Kun de med mindre enn 1 % av normal enzymaktivitet utvikler symptomer tidlig. Flesteparten av pasienter med biotinidasedefekt oppdaget på nyfødtscreeningen har partiell defekt (10-30%). Nyfødte med 20% restaktivitet eller lavere behandles med biotin (5-10mg/døgn).
- Ubehandlet presenterer tilstanden seg vanligvis med myoklone kramper, hypotoni, forsinket utvikling, ataksi, konjunktivitt, eksem, håravfall eller soppinfeksjoner i huden. Laboratoriemessig ses ketoacidose, laktacidose og organisk aciduri.
- Senere kan det også komme nevrosensorisk hørselstap, nervus opticus atrofi, redusert kognitiv funksjon og til sist koma og død.
- Hos noen debuterer symptomene først senere i barndommen eller tidlig voksen alder.

Bekreftelse av diagnosen biotinidasedefekt:

- Bekreftelse av diagnosen får man ved måling av biotinidase-aktivitet i serum (MBK OUS)

- og genetisk analyse på filterkortprøven (utføres på Nyfødtscreeningen).
- I tillegg gjøres: Urin organiske syrer, plasma acylkarnitiner samt fri og total karnitin. Avdeling for medisinsk biokjemi (MBK) OUS Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket Tlf: 23071048. Nyfødte med 20 % restaktivitet eller lavere behandles med biotin .
- 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:

- Holokarboksyylase syntetasedefekt (Multippel karboksylasedefekt, early onset).

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- Biotin: 15 mg/døgn ved alvorlig biotinidasedefekt (<10 % restaktivitet) har god effekt og sikrer normal utvikling når behandlingen settes i gang før symptomer utvikles. Det kan være nødvendig med høyere dose og doseøkning må vurderes for eksempel ved puberteten. Ved mild biotinidase-defekt (10-20 % restaktivitet) anbefales 5-10 mg biotin/døgn. Behandlingen er livsvarig.
- Unngå å spise rått egg grunnet binding til biotin. Kokt egg kan spises.
- Nyfødte med alvorlig biotinidasedefekt (< 10 % restaktivitet): Hørsel og syn bør undersøkes i løpet av første leveår for sjekk av evt optikusatrofi og nevrosensorisk hørselstap.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling:

Det er liten risiko for akutte metabolske kriser når biotin gis. Akutte innleggelse kan derfor i praksis skje ved lokal avdeling. I ukompliserte tilfeller er også oppfølgingen uproblematisk og kan skje lokalt; gjerne med tilbakemelding til Barne- og ungdomsklinikken OUS. Hvis OUS blir involvert i videre oppfølging, kan dette skje som et samarbeid med lokal barneavdeling med i utgangspunktet årlige kontroller ved Barne- og ungdomsklinikken OUS.

Prognose

- Hvis diagnosen stilles før debut av symptomer og man får startet adekvat behandling, er prognosen svært god og pasientene bør utvikle seg helt normalt.
- Selv hos barn med symptomer vil store doser med biotin kunne reversere ataksi, forsinket utvikling, håravfall og eksem. Andre symptomer vil imidlertid kunne persistere til tross for behandling slik som nevrosensorisk hørselstap, synsforstyrrelser, psykomotorisk forsinket utvikling og nedsatt kognitiv funksjon.

ICD-10

E53.8 Mangel på andre spesifiserte B-vitaminer

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.