

Retningslinjer for oppstart behandling av Karnitin acylkarnitin

translokasedefekt (CACT) med utgangspunkt i et 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 umiddelbar innleggelse av den nyfødte. Ta blod og urinprøve:

P-Glukose, Hb, CRP, Hvite, diff, trc ,syre/base, laktat, elektrolytter, ASAT/ALAT, INR, urea kreatinin, bilirubin, CK, CK-MB, myoglobin, ProBNP, ammoniakk , urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket "kvitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen OUS RH.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet:

Rekvisisjon finnes [her](http://www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner) (www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner)

Acylkarnitiner (0,5 mL EDTA-plasma).

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

Organiske syrer (5-10 mL urin).

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve tas før behandlingsstart. Kontakt laboratoriet hvis behov for rask analyse, 23071048.

Oppstart behandling: *Generelt: Unngå faste! (måltid hver 3.time)*

Asymptomatisk - nyfødt:

- Fortsette morsmelk/ morsmelkserstatning hver 3. time (unngå faste) inntil avklaring av diagnose

Symptomatisk nyfødt (slapphet, hypoglykemi, encefalopati, forhøyet ASAT/ALAT)

- Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg!)
 - Start SOS regime med glukosepolymer po hver 2.-3 time (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg) evt. gjennom sonde/kontinuerlig drypp.
 - Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv, 3 deler Termin fettfri og 1 del glukose 20% med elektrolytter (gir ~53kcal/100ml, ca 1.4g protein/100ml).Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn.

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Karnitin acylkarnitin translokasedefekt (CACT) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Stikkord/ Synonymer: CACT-defekt

<http://omim.org/entry/212138>. ORPHA159.

Sykdomsgruppe: Fettsyreoksidasjonsdefekt

Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser høye verdier av C16-karnitin. 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 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: Sannsynligvis sjeldnere enn 1:100.000
- Autosomt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese:

- Tilstanden skyldes en redusert effekt/mangel på enzymet karnitin acylkarnitin translokase (CACT). CACT's oppgave er å frakte acylkarnitin (dvs. langkjedet fettsyre bundet til karnitin) fra cytosol inn i mitokondriematrix i bytte mot fritt karnitin som transporteres ut igjen av mitokondriene. Sykdomsbildet som oppstår skyldes en kombinasjon av redusert energiproduksjon fra mitokondriell β -oksidasjon og toksiske effekter på grunn av akkumulering av langkjedede acylkarnitiner.
- CACT deltar sammen med enzymene karnitin palmitoyltransferase-I (CPT-I), karnitin palmitoyltransferase-II (CPT-II) og karnitin transporter(CTD) i "carnitine shuttle" hvor de nevnte enzymene har ulike roller i å transportere fettsyrer inn i cellen og inn i mitokondriene. Se egne protokoller for de respektive enzymdefektene.
- Genet for CACT betegnes *CACT* eller *SLC25A20* (solute carrier family 25 member 20), har 9 exoner og er lokalisert til kromosom 3p.

Sykehistorie og forløp:

- De fleste tilfeller som debuterer i nyfødtp perioden har høy dødelighet. Symptomer er hypoketotisk hypoglykemi (lavt blodsukker uten kompensatorisk økning i ketoner i blod og urin), hepatomegali, hyperammonemi, koma og livstruende hjertearytmier/kardiomyopati.
- Noen få pasienter med mildere CACT defekter kan debutere i tidlig barndom med hypoketotisk hypoglykemi /encefalopati utløst av infeksjoner eller faste. Det er risiko for plutselig død eller neurologisk sekvele ved metabolske kriser.

Bekreftelse av diagnosen:

Mønster av acylkarnitiner i plasma og organiske syrer i urinen, total og fritt karnitin i serum. Fettsyreoksidasjon i lymfocytter kan gjøres på avdeling for medisinsk biokjemi OUS RH etter avtale. Enzymmåling kan gjøres ved Laboratory Genetic Metabolic Diseases (LGMD) of the Academic Medical Center of the University of Amsterdam, se <http://www.labgmd.nl>.

- Genetisk analyse bekrefter sykdom. Sekvensering av hele SLC25A20- genet utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen.

CACT_rev_CLS_160808_tta141116

- Organiske syrer er vanligvis ferdige 2 dager etter at prøven er mottatt, hvis ikke pasienten er svært syk - da kan det gjøres på dagen. Acylkarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi OUS Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048.
- Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en kontroll 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..

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

Diett: Pasientene kan ikke forbrenne langkjedet fett på normal måte ettersom fettsyrene ikke blir transportert inn i mitokondriene. Barna kan derfor ikke amme. Man går direkte på en spesial morsmelkerstatning basert på mellomlangkjedet fett (MCT fett, Monogen®). MCT fett (C6-C10 fettsyrer) er ikke avhengig av karnitin for å transporteres inn i mitokondriene. Det er nødvendig med tilskudd av essensielle flerumettede fettsyrer, ofte i form av omega 3 tran og evt maisolje/valnøttolje. Pasientene kan dessuten ikke faste gjennom natten og må ha måltider hver 4-5.time døgnet rundt (se tabell for veiledende fastetider i frisk fase). Man antar at et visst tilskudd av karnitin kan være gunstig, men kun i friske faser. Styres av serum nivå av fritt karnitin. Det er ofte nødvendig med innleggelse av gastrostomi for kontinuerlig ernæring på pumpe gjennom natten. Først når barnet er eldre kan man vurdere om barnet i stedet kan få kveldsmåltid med ukøkt maisstivelse og tidlig frokost. Dette kan vurderes med forsøk på sykehus ved måling av frie fettsyrer etter faste gjennom natten (barnet bør ikke ha frigjort betydelige mengder frie fettsyrer, har da fastet for lenge).

Overgang til fast føde må gjøres i nøye samråd med ernæringsfysiolog. Barna ernæres med karbohydratrik kost med sterk reduksjon av mengde langkjedet fett og økt tilskudd av MCT fett. Anbefalinger/ diett regime for barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekter; se Spiekerkoetter et al (4). Tabell 1: Veiledende maksimale fastetider i frisk fase

Maksimale fastetider hos barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekt når barnet er i frisk fase.	
Nyfødt -3 mnd	3 timer dag og natt
3-6mnd	4 timer dag og natt
6-12 mnd	4timer dag, 6 timer natt
1-3 år	4 timer dag, 6-8 timer natt
4-7 år	4 timer dag, 8-10 timer natt
> 7 år	4 timer dag, sen kvelds måltid ukokt maisenna/tidlig frokost neste dag

Moderert etter Spiekerkoetter et al, J Inherit Metab Dis 2009;32.

- **Vitaminer, kofaktorer og karnitin.** Man antar at karnitin tilskudd er gunstig i friske faser. Karnitin bør følges (for eksempel to ganger årlig).
- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer, tidlig oppstart SOS regime med glukosepolymer (for eksempel Resource Energy eller Fantomalt) ved sykdom (se glukosepolymer). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som "kritisk informasjon" i journal og som foreldre har papirversjon av. Ved dekompenisering kan hypoketotisk hypoglykemi (dvs hypoglykemi uten kompensatorisk økning i ketoner), hyperammonemi og forhøyet ASAT/ALAT sees.

Spesielle forhold som må følges opp: Ved kliniske kontroller må psykomotrisk utvikling og vekst følges, barn med kardiomyopati bør følges med ekkokardiografi 1 gang årlig. Karnitin måles 2x årlig.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling:

Ved etablert diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal følges og innlegges ved akutt sykdom. Innleggelse ved akutt sykdom skjer i hovedsak på lokal avdeling, men Barne og ungdomsklinikken OUS tar 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:

Presentasjonsformer i nyfødtp perioden har en betydelig dødelighet. Hos pasienter med mildere affeksjon er det mulig å redusere morbiditet og mortalitet med forebyggende behandling.

ICD-10: E71.3: Forstyrrelse i metabolismen av fettsyrer

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) Spiekerkoetter U. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop; J Inherit Metab Dis (2009)32:498-505.
- (5) Spiekerkoetter U. Update on mitochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis (2010) 33:467-468

- (6) Meldgaard A. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit metab Dis* (2010) 33:495-500
- (7) Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33: 501-506.