

## Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Mellomkjedet Acyl-CoA dehydrogenasedefekt (MCADD) 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, blodsukker, laktat, elektrolytter, ASAT/ALAT, CK, ammoniakk ( om symptomatisk barn), bilirubin , urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket «kvitteringsprøve» i kommentarfeltet» sendes Nyfødtscreeningen OUS RH.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi (MBK), OUS Rikshospitalet:  
Rekvisisjon finnes på <https://oslo-universitetssykehus.hn.nhn.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester/laboratorienes-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.

**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 og 5-10 mL urin. Fibroblastkultur (kan tas post mortem).

**OPPSTART BEHANDLING:** *Generelt: Unngå faste! (måltid hver 3.time )*

### Asymptomatisk nyfødt

**Ernæring:** Morsmelk hvis mulig til nyfødte eller morsmelkerstatning. Første måneder måltid hver 3.-4. time.

- **Karnitin:** Lav-dose karnitin tilskudd i stabil fase bare ved påvist mangel (fritt karnitin <10µmol/l).
- **Informasjon om SOS regime ved akutt sykdom:** Glukosepolymer po (Energy Resource /Fantomalt 10g/100ml, 150-200ml/kg/d =60-80kcal/kg/d) i måltid eller kontinuerlig på sonde.
- **Ikke gi MCT olje/MCT fett.** Unngå intravenøs tilførsel av fett

### Symptomatisk nyfødt (slapphet, hypoglykemi, encefalopati)

- Stopp initialt morsmelk/morsmelkerstatning og gi kun karbohydrat og evt aminosyrer.
- **Hvis hypoglykemi:** Gi glukose i.v. (8-10 mg/kg/min), og kontroller blodsukker. Obs for stor mengde glukose kan øke acidosen.

- **Hvis ikke alvorlig syk; gi SOS regime** med glukosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg/døgn =60-80 kcal/kg/døgn) kontinuerlig på sonde.
- Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv, 3 deler Termin fettfri, 1 del glukose 20% ( gir ~53kcal/100ml, ca 1.4g protein/100ml). Tilstreb 100 kcal/kg/døgn.

**Stikkord:** Medium-Chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCADD, MCAD, ACADM.

<http://omim.org/entry/607008>. ORPHA42.

**Sykdomsgruppe:** Fettsyreoksidasjonsdefekt

### Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve (48-72 timer etter fødsel) analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av acylkarnitiner: C8, C6 og ratio C8/C10.

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:

- Incidensen: Varierer fra 1:10.000 til 1:25.000. Spesielt hyppig blant nordeuropeere.
- MCADD er en autosomt recessiv tilstand, dvs. 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

### Etiologi og patogenese:

- Mellomkjedet Acyl-CoA dehydrogenase mangel (MCADD) er en tilstand som affiserer første trinnet i mitochondriell beta-oksidasjon av mellomlange fettsyrer (fettsyrer med kjedelengde C6 – C12).
- Denne tilstand medfører liten eller ingen toleranse for faste og hypoglykemisk "stress", og kan ubehandlet raskt gi alvorlig sykdom med dødelig utgang eller neurologisk sekvele. NB: Hypoglykemi er bare en del av sykdomsbildet og toksiske fettsyreintermediater er minst like

viktige. Normalt blodsukker tilsier derfor ikke at tilstanden er "fredelig". Det er ikke grunn til hjemmemåling av blodsukker (men ved alvorlig sykdom på sykehus må blodsukker følges).

- MCADD skyldes nedsatt aktivitet av enzymet mellomkjedet acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) som en følge av sykdomsgivende genvarianter i genet for MCADD: *ACADM* lokalisert til kromosom 1p31.1.
- Ved screening er rundt 60 % nyfødte med MCADD homozygote for c.985A>G (Lys304Glu) i *ACADM* og ca. 20 % er heterozygote, dvs. har c.985A>G kombinert med en annen sykdomsgivende *ACADM* variant. Både c.985A>G og c.583G>A er kjent forbundet med høy C8 og betydelig sykdomsrisiko.
- Defekten fører til opphopning av acylkarnitiner av mellomkjededede fettsyrer, især oktanoylkarnitin (C8).

#### **Sykehistorie og forløp:**

- Vanlig sykdomsdebut er i perioden 3 – 24 måneder etter fødsel typisk når måltidsintervallene øker eller pga nedsatt matinntak og øket katabolisme ved interkurrent sykdom, men tilstanden kan debutere de første dagene etter fødsel.
- Når en pasient med denne tilstand faster, har febril interkurrent sykdom, får anestesi eller driver med hardt fysisk arbeid øker kravet til beta-oksidasjon. I slike situasjoner vil MCADD gi seg til kjenne oftest med forskjellige grader av encephalopati, og påvirket leverfunksjon. Man vil kunne se hypoketotisk hypoglykemi og evt. hyperammonemi. Uten nyfødtscreening dør 15-20% i første metabolske krise og om lag 20% får varig nevrologisk skade. Etter at diagnosen er stilt og behandling / forholdsregler er iverksatt, er risikoen for nye og alvorlige episoder svært liten så lenge forholdsregler følges.

#### **Bekreftelse av diagnosen:**

- Genetisk analyse av hele *ACADM* genet kan utføres på filterkortet Det er rapportert mange sykdomsgivende genvarianter, hvor især c.985A>G (Lys304Glu) er vanlig og assosiert med "fullt klinisk MCADD" (dvs liten eller ingen restfunksjon av enzymet). Andre vanlige sykdomsgivende genvarianter i *ACADM* er c.583G>A og c.199T>C. (referansesekvens NM\_000016.5) .
- Acylkarnitiner i plasma, organiske syrer ( acylglyciner i urin) , s-karnitin (fri og total) , gjøres ved Avdeling for medisinsk biokjemi (OUS RH).

- Måling av fettsyreoksidasjon i lymfocytter er en god test på om det er en reell defekt i fettsyre oksidasjonen, gjøres ved Avdeling for medisinsk biokjemi (OUS RH). 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 Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048.
- EDTA blod kan også sendes for enzymmåling i Amsterdam ( <http://www.labgmd.nl/>). Enzymanalyse kan være nyttig dersom fullsekvensering *ACADM* ikke har gitt avklaring.
- Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kommentarfeltet skriver "kvitteringsprøve". Sendes på vanlig måte til nyfødtscreeningen.
- Nyfødtscreeningen er forpliktet til å føre nasjonalt diagnose- og oppfølgingsregister og er da helt avhengig av skriftlig tilbakemelding med resultat av etiologisk utredning og opplysninger om iverksatt behandling. Tilbakemeldingsskjema er vedlagt svarrapporten fra Nyfødtscreeningen.

#### Differensialdiagnoser/andre årsaker til screeningfunn med forhøyet C8/C6:

- Glutarsyreuri, type II (Multippel Acyl-CoA dehydrogenase defekt)
- MCKAT
- MCT-fett
- Medikamenter

#### Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- **Diett:** Barna kan få vanlige mengder morsmelk/morsmelkerstatning og for eldre barn følges vanlig kosthold som hos friske barn, dog må større mengder MCT fett unngås (for eksempel kokosolje i matlaging). Kokosfyll på kake og små mengder i mat tolereres greit. Konfr evt ernæringsfysiolog. Pasientene kan ikke faste gjennom natten før 1 års alder og må ha måltider minst hver 3-4 time døgnet rundt de første månedene. Se tabell for veiledende fastetider i frisk fase i ulike aldre. NB: Ved interkurrent sykdom skal SOS regime gis hver 2-3 time hele døgnet også til større barn. Fastetidene gjelder kun i frisk fase.

Tabell 1: Veiledende maksimale fastetider ved MCADD i frisk fase

Maksimale fastetider hos barn med MCADD i frisk fase.	
Nyfødt -3 mnd	3-(4) timer dag og natt

3-6mnd	4 timer dag og natt
6-12 mnd	4timer dag, 6- (8) timer natt
1-3 år	4 timer dag, 10- (12) timer natt
4-7 år	4 timer dag, 10-(12) timer natt, sen kveldsmåltid med ukokt maisenna til kvelds

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

- **Vitaminer, kofaktorer og karnitin.** Lav-dose karnitin tilskudd gis bare ved påvist mangel ( $\mu$ fritt karnitin  $<10\mu\text{mol/l}$ ) og evt. som del av SOS regime.
- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer, oppkast, diaré, operative inngrep eller andre tilstander som kan føre til katabolisme. Tidlig oppstart av SOS regime med glukosepolymer (for eksempel Energy Resource) ved sykdom. Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som ” kritisk informasjon” i journal og som foreldre har papirversjon av. Hypoglykemi kan være et sent tegn på metabolsk dekompenisering (se over) og barn med MCADD kan bli symptomatiske før blodsukkeret faller! Ved manglende effekt av SOS regime po eller ved alvorlig sykdom gis 3 deler Termin fettfri og 1 del glukose 20 %, se første side i protokollen. Tilskudd med karnitin ved metabolske kriser er kontroversielt, nåværende råd er å avstå fra intravenøs karnitinbehandling under innleggelse med mindre fritt karnitin er svært lav.

**Spesielle forhold som må følges opp:** Karnitin nivå følges 2x årlig i starten og senere sjeldnere.

#### **Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling:**

Ved etablert diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges i tilfelle akutt sykdom. De fleste pasienter kan følges på lokalt/regionalt sykehus med kontakt med Barne og ungdomsklinikken OUS ved behov.

**Prognose:** Med tilgjengelig nyfødtscreening kan behandling kan iverksettes i de langt de fleste tilfeller før symptomdebut og dermed hindre metabolsk krise med risiko for hjerneskade og død. Etter oppstart av behandling er prognosen meget god. Det er ikke noen kjent risiko for organkomplikasjoner eller forsinket utvikling hvis behandling er startet uten alvorlige symptomer i forkant.

#### **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) Spiekeroetter U. Update on mitochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis (2010) 33:467-468
- (5) Meldgaard A. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. J Inherit metab Dis (2010) 33:495-500
- (6) Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. J Inherit Metab Dis (2010) 33: 501-506.