

## Retningslinjer for oppstart behandling av Karnitin palmitoyltransferase II-defekt (CPT II) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtsscreeningen), 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, kreatinin, bilirubin, CK, CK-MB, myoglobin, ammoniakk , urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket " kvitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtsscreeningen OUS RH.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet:

Rekvisisjon finnes [her \(www.oslo-universitetssykehus.no/rekvisisjoner\)](http://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.
  - Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv, 3 deler Termin fettfri og 1 del glukose 20% ( gir ~53kcal/100ml, ca 1.4g protein/100ml).Tilstrebt 100-120kcal/kg/døgn.

## Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Karnitin palmitoyltransferase II-defekt (CPT II) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

**Stikkord/ Synonymer:** CPT II- defekt

<http://www.omim.org/entry/600649>, ORPHA 157.

**Sykdomsgruppe:** Fettsyreoksidasjonsdefekt

### Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av C16-karnitin. Den milde varianten av CPT-II kan oppdages ved nyfødtscreening, men falske negative forekommer.

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 arveform:

- Insidens: Alvorlig form sjeldnere enn 1:100.000, myopatisk form er hyppigere.
- Autosomt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

### Etiologi og patogenese:

- Tilstanden skyldes en redusert funksjon av/mangel på enzymet karnitin-palmitoyltransferase II (CPT-II) som er nødvendig for å spalte karnitin fra de  
CPTII\_rev\_CLS\_160808\_tta\_141116 ASP

langkjedede fettsyrene intramitokondrielt slik at fettsyrene frigis og kan forbrennes. Resultatet av defekt CPT-II er manglende energiproduksjon pga hemmet  $\beta$ -oksidasjon av langkjedede fettsyrer.

- CPT-II deltar sammen med enzymene karnitin palmitoyltransferase-I (CPT-I) og karnitin acylkarnitin translokase (CACT) i "karnitine shuttle" hvor de nevnte enzymene har ulike roller i å transportere fettsyrer inn i cellen og inn og ut av mitokondriene. Karnitin transporter (CTD) transporterer karnitin over cellemembranen. Se egne protokoller for de andre respektive enzymdefektene.
- CPT-II-genet er lokalisert til kromosom 1p32.3, har 5 exoner og det er beskrevet mer enn 60 ulike sykdomsgivende genvarianter; c.338C>T (NM\_000098.2) finnes hos omlag 60 % av pasientene og er assosiert med mild sykdom.

#### **Sykehistorie og forløp:**

- Det er tre kliniske presentasjonsformer:
- 1) Neonatal variant som er letal. Debuterer få dager etter fødsel med koma og hyperammonemi. Barna kan ha kardiomyopati, mikrocephali (nevronale migrasjonsforstyrrelser) og cystisk nyredysplasi. Disse barna dør til tross for maksimal behandling innen 1. leveår og ofte allerede etter dager/uker.
- 2) Infantil form som kan debutere med kardiomyopati, arytmier og/eller leversvikt med hypoketotisk hypoglykemi (lavt blodsukker uten kompensatorisk økning av ketoner i blod og urin). Noen har også skjelettmuskelaffectasjon (forhøyet CK).
- 3) Den mildeste formen er hyppigst og debuterer fra barnealder til ung voksen alder (beskrevet debut fra 1-60 års alder, vanligst 10-20 års alder) med gjentatte episoder med muskelsmerter, rbdomyolyse og evt myoglobinuri i forbindelse med langvarig fysisk aktivitet og/eller pga infeksjoner, kulde og faste. CK er forhøyet under sykdom (verdier >10.000 indikerer fare for rbdomyolyse) men normaliseres vanligvis i «frisk fase». Den milde varianten av CPT-II kan oppdages ved nyfødtscreeningen, men falske negative forekommer.

### **Bekreftelse av diagnosen:**

- Mønster av acylkarnitiner i plasma og organiske syrer i urin samt forholdet frie fettsyrer/3-hydroksybutyrat vurdert sammen med glukose. CPT-II enzym aktivitet kan måles i lymfocytter ved OUS; Avdeling for medisinsk biokjemi (MBK).
- Genetisk analyse bekrefter sykdom. Sekvensering av hele CPT2- genen utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen. Sekvensering for den vanligste sykdomsassosierte enkeltvarianten c.338C>T kan gjøres på MBK. Bærertest av foreldre utføres etter avtale.
- 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. MBK 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.

### **Differensialdiagnoser:**

- Karnitin acylkarnitin translokase defekt (CACT)

### **Langsiktig behandling ved etablert diagnose:**

- **Diett:** Pasientene kan ikke forbrenne (i varierende grad avhengig av rest-enzymfunksjon) langkjedet fett på normal måte ettersom fettsyrene ikke blir tilgjengelige for mitokondriell  $\beta$ -oksidasjon.
- Nyfødte med den mildeste formen for CPT-II (myopatisk type) trenger ingen kostrestriksjon og kan få morsmelk/morsmelkserstatning som hos friske barn men skal unngå langvarig faste og ha SOS/hyppige karbohydratrike måltider under feber/sykdom/langvarig fysisk aktivitet.
- Nyfødte med de alvorligste formene for CPT-II må ernæres med en spesial morsmelkserstatning 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. 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). 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 ukokt maisstivelse og tidlig frokost. Dette kan vurderes med forsøk på sykehus ved måling av CK og 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. Vedr anbefalinger/ diett regime for barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekter vises til Spiekerkoetter et al (4).

Tabell 1: Veiledende maksimale fastetider i frisk fase

<b>Maksimale fastetider hos barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekt når barnet er i frisk fase.</b>	
<b>Nyfødt -3 mnd</b>	3 timer dag og natt
<b>3-6mnd</b>	4 timer dag og natt
<b>6-12 mnd</b>	4 timer dag, 6 timer natt
<b>1-3 år</b>	4 timer dag, 6-8 timer natt
<b>4-7 år</b>	4 timer dag, 8-10 timer natt
<b>&gt; 7 år</b>	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:** Kronisk karnitin tilskudd ved lave verdier er omdiskutert. Karnitin skal trolig ikke gis under sykdomsepisoder/ dekompenisering, da det er en viss risiko for at dette øker nivået av toksiske acylkarnitiner. Karnitin bør måles to ganger årlig.

- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer hos dem med alvorlige former for CPT-2, dvs tidlig oppstart SOS regime med glukosepolymer (for eksempel Energy Resource) ved sykdom (se [glukosepolymer](#)). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som "kritisk informasjon" i journal og som foreldre har papirversjon av. Metabolsk dekompenisering kan ytre seg som hypoketotisk hypoglykemi (dvs hypoglykemi uten kompensatorisk økning i ketoner), hyperammonemi og forhøyet CK og leverparametre (ASAT/ALAT). Ved den milde formen er det risiko for rabdomyolyse, se egen protokoll for dette.

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

Ved etablert diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal følges opp og innlegges ved evt. akutt sykdom. Akutte innleggelses skjer i hovedsak ved lokal avdeling, men Barne og ungdomsklinikken OUS kan ta 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:** Den alvorligste neonatale formen er letal og har barna har symptomer før screeningresultatet er tilgjengelig ( ofte prenatale misdannelser i nyre og hjerne). Hos dem med mildere former kan behandling iverksettes før symptomdebut og forebygge metabolske kriser. Gjentatte episoder med rabdomyolyse kan hos noen være vanskelig å forebygge tross diettbehandling.

#### **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.

