

Retningslinjer for oppstart behandling av Langkjedet 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenasedefekt (LCHAD) og Trifunksjonelt protein defekt (TFP)

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, bilirubin , CK, CK-MB, proBNP, kreatinin, urinsyre, albumin, ammoniakk, urinstix (ketoner). Ny filterpapirblodprøve merket "kvitteringsprøve" i kommentarfeltet " sendes Nyfødtscreeningen OUS RH.

Sendepøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, 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 full blod for DNA, 5-10 mL urin. Fibroblastkultur (kan tas post mortem).

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

Asymptomatisk nyfødt:

- Stopp morsmelk/ morsmelkerstatning. Start Monogen (MCT fett) morsmelkerstatning (74kcal/100ml, 150ml/kg), måltider hver 3. time også gjennom natten. Tilstreb 100-120kcal/kg/d.

Symptomatisk nyfødt (slapphet, hypoglykemi, encefalopati, forhøyet CK og ammoniakk og transaminaser):

- Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg!)
- Start SOS regime med glukosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg/døgn =60-80kcal/kg) hver 2-3 time evt. 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 100-120kcal/kg/døgn.

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Langkjedet 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenasedefekt (LCHADD) og Trifunksjonelt protein defekt (TFP) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Stikkord: Langkjedet 3-hydroksyacyll-CoA dehydrogenasedefekt (LCHADD), Trifunksjonelt protein defekt (TFP)

<http://omim.org/entry/609016>. ORPHA5.

Sykdomsgruppe: Defekt i nedbrytning av langkjedede fettsyrer (fettsyreoksidasjonsdefekt)

Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av acylcarnitiner C16-OH, C16:1OH, C18-OH og C18:1-OH. 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 de to tilstander: Langkjedet 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenasedefekt (LCHADD) og Trifunksjonelt protein defekt (TFP) 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: LCHADD 1:75000, TFP < 1:100.000
- Autosomt recessive tilstander, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese:

- LCHAD skyldes en defekt av enzymet langkjedet 3-hydroksyacyl-coenzym A dehydrogenase (LCHAD), som katalyserer tredje trinn den mitokondrielle β -oxidation av langkjedede fettsyrer.
- Det mitokondrielle trifunksjonelle proteinkomplekset består av følgende enzymer: 1) LCHAD, 2) langkjedet enoyl-CoA hydratase (LCEH) og 3) langkjedet 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCTH). HADHA-genet koder for LCHAD og LCEH, mens HADHB-genet koder for LCTH. Begge genene er lokalisert til kromosom 2p. TFP-defekt er vanligvis karakterisert ved redusert aktivitet av alle tre enzymer. Mer enn 90 % av pasientene med LCHADD har en felles sykdomsgivende genvariant 1528G >C i HADHA-genet. Pasienter kan ha isolert LCHADD eller total defekt i TFP. Biokjemi, klinikk og behandling er overlappende for de to tilstandene, som derfor beskrives samlet.
- Defekten medfører opphopning av hydroksy-acylkarnitiner av C16-C18 fettsyrer. Langkjedede fettsyrer er spesielt viktig energikilde for hjerte og skjelettmuskulatur. Kliniske symptomer oppstår på grunn av mangel på energi fra fettsyrer under faste, stor muskelaktivitet og katabole situasjoner samt akkumulering av toksiske metabolitter.

Sykehistorie og forløp:

- Det er tre hovedpresentasjonsformer. Den mest alminnelige presentasjonsformen er den, hvor 30-50 % av barn blir syke i første leveuke med encefalopati, kardiomyopati med rytmeforstyrrelser og/eller hypoketotisk hypoglykemi (dvs. lavt blodsukker uten den normale kompensatoriske økningen i ketonlegemer) samt leveraffeksjon. CK er ofte tydelig forhøyet på grunn av en akkumulering av toksiske acylkarnitiner som skader muskelceller. Det er opptil 30 % dødelighet når tilstanden presenteres i nyfødtp perioden. En del pasienter får gjentatte episoder med hypoglykemi eller rhabdomyolyse til tross for forebyggende diett behandling. Friske mødre til barn med LCHADD har under graviditeten overhyppighet av akutt fettlever og HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrom.
- En annen presentasjonsform debuterer senere i de første levemånedene eller enda senere i barnealderen i form av episoder med nonketotisk hypoglykemi, leveraffeksjon/hepatomegali, encefalopati, kardiomyopati og plutselig død.

- En tredje presentasjonsform vil først vise seg i tenårene eller som voksen (mildere form), hovedsakelig med muskelsmerter og periodevis rbdomyolyse.
- Det er betydelig risiko for metabolske kriser ved interkurrente infeksjoner/oppkast/faste og ved langvarig stor muskelaktivitet uten tilstrekkelig og riktig energitilførsel underveis.
- Det er risiko for utvikling av irreversibel pigment retinopati og polyneuropati på sikt.

Bekreftelse av diagnosen Langkjedet 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenasedefekt (LCHADD) og Trifunksjonelt protein defekt (TFP):

- Mønster av acylkarnitiner i plasma og organiske syrer i urinen. Måling av fettsyre oksidasjon i lymfocytter er en test på om det er en reell defekt i fettsyre oksidasjonen, gjøres ved MBK, OUS etter avtale.
- Fullsekvensering av HADHA og HADHB- genene utføres på Nyfødtscreeningens filterkort. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bæreresting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom.
- Enzymene måles i Amsterdam, se <http://www.labgmd.nl/>
- 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 Rikshospitalet 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 avhengige 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:

- Multipel acyl-CoA dehydrogenasedefekt
- Medikamenter

Langsiktig behandling ved etablert diagnose

- **Diett:** Pasientene kan ikke forbrenne langkjedet fett på normal måte og kan derfor ikke få morsmelk. Man går direkte på en spesial morsmelkerstatning basert på mellomlangkjedet fett (MCT fett, Monogen®). Det er nødvendig med tilskudd av essensielle flerumettede fettsyrer, ofte i form av omega 3-tran og maisolje/valnøttolje. Pasientene kan dessuten ikke faste gjennom natten og må ha måltid også om natten (se tabell for veiledende fastetider i frisk fase). Det er derfor ofte aktuelt med innleggelse av gastrostomi for kontinuerlig ernæring på pumpe gjennom natten. Først når barnet er større (> 7-10 år) 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).
Senere ernæring må gjøres i nøye samråd med ernæringsfysiolog med sterk reduksjon i langkjedet fett og substitusjon med MCT fett. Anbefalinger/ diett regime for barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekter(4). Hos eldre barn og unge kan tilskudd av MCT fett (+evt karbohydrat) i forkant av fysisk aktivitet forbedre muskelsvakhet/smerter.

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	4 timer dag, 5 timer natt
1-6 år	4 timer dag, 6 timer natt
7-10 år	4 timer dag, 6-8 timer natt
> 8-12 år	4 timer dag, vurdere sen kvelds måltid ukokt maisenna tidlig frokost neste dag

Moderert etter Spiekerkoetter et al, J Inherit Metab Dis 2009;32 (vi har justert fastetider natt noe ned, dvs anbefalt litt kortere fastetider for større barn),

- **Vitaminer, kofaktorer og karnitin:** Ikke rutinemessig karnitin tilskudd ved langkjedede fettsyreoksidasjonsdefekter, da økt tilgang på karnitin potensielt kan øke frigjøringen av blant annet arytmogene acylkarnitiner/ acylkarnitiner som øker risiko for perifer nevropati.
- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer. Derfor tidlig oppstart SOS regime med glukosepolymer (for eksempel Energy Resource) ved sykdom ([SOS regime link](#)). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som "kritisk informasjon" i journal og som foreldre har papirversjon av. Blodprøver: CK (samt myoglobin og ASAT/ALAT) er mest følsomme parameter for metabolsk dekompenisering og for å følge behandlingsrespons. Hypoglykemi er et usikkert tegn på metabolsk dekompenisering og normalt blodsukker er ingen garanti for stabil og tilfredsstillende tilstand. Obs mulighet for hypertrofisk kardiomyopati/arytmier og rhabdomyolyse ved akutte kriser ([lenke for forsert alkalisk diurese ved rhabdomyolyse](#)). Tilskudd med karnitin ved metabolske kriser er kontroversielt, nåværende konsensus er å avstå fra karnitinbehandling ved akutt sykdom.

Spesielle forhold som må følges opp: Barnet må følges regelmessig av øyelege (pigment retinopati) og nevrolog (polynevropati). I tillegg bør barnet følges av kardiolog (kardiomyopati). Lengdevekst følges, nivået av essensielle fettsyrer måles årlig og tilskudd justeres. Acylkarnitiner og CK måles jevnlig. Karnitin nivå følges 2x årlig og forsiktig tilskudd kan diskuteres i stabil fase ved lave nivåer (< 10µM).

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling: Ved etablert diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges ved behov for øhj innleggelse. Dette vil vanligvis være 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: Med tilgjengelig nyfødtscreening kan behandling iverksettes i de fleste tilfeller før symptomdebut og på denne måten hindre/reducere utvikling av kardiomyopati, leverpåvirkning, rabdomyolyse og mortalitet. Mange barn kan ved forebyggende behandling få normal vekst og utvikling. Det er usikkert i hvilken grad forebyggende diettbehandling påvirker utviklingen av polyneuropati og retinitis pigmentosa. Noen nyfødte ha så alvorlig grad av sykdommen(e) at man ikke kan forhindre tidlig død til tross for tidlig og optimal 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.