

Retningslinjer for oppstart behandling av Metylmalonsyreemi 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, kreatinin, albumin, bilirubin, ammoniakk. Total- homocystein, metylmalonsyre, vitamin B12, Hb, celleindices, folat tas av barn og mor

Ny filterblodprøve merket "kwitteringsprøve" i kommentarfeltet sendes Nyfødtscreeningen – OUS. Urinstix (ketoner).

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).

Aminosyrer (0,5 mL heparinplasma).

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

Organiske syrer (5-10 mL urin).

Det er viktig at blodprøver og (helst) urinprøve tas før oppstart behandling. 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

Fortsette morsmelk/ morsmelkserstatning hver 3. time (unngå faste) inntil avklaring av diagnose. Årsak kan ofte være maternell vitB12 mangel: Gi Vitamin B12 depot 1 mg x1 im og avvent respons/prøvesvar, se maternell B12 mangel.

Ved sterk mistanke om MMA men asymptomatisk barn: Reduser morsmelk noe (100-120ml/kg) og gi resterende kaloribehov (100-120kcal/kg/d) som proteinerstatning (metionin/treonin/valin/isoleucin -fri morsmelkerstatning= MMA /PA Anamix Infant 69kcal/100ml). Kontakt Nutricia Norge tlf 23002100 som har MMA/PA Anamix. Start Karnitin 100mg/kg/døgn fordelt på 3 doser po, Flagyl 7.5 mg/kg x 3 po, vitamin B12 depot 1 mg x 1 im og Biotin 5 mg x2 po.

Symptomatisk - nyfødt (slapphet, oppkast, metabolsk acidose eller ammoniakk >100)

Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg x5-6/døgn!). Start SOS regime med glukosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg). Hvis alvorlig syk start iv glukose 15 %, 150ml/kg (90kcal/kg) + Intralipid/clinoleic 2g/kg (=18 kcal/kg). Tilstrebe 100-120kcal/kg/døgn. Evt insulin 0.05-0.1IE/kg/time ved høyt blodsukker, holde blodsukker 6-10mmol/l. Start Karnitin 50mg/kg x4 iv, Flagyl 7.5 mg/kg x 3 po/iv, Vitamin B12 depot 1 mg x1, Biotin 5 mg x2

- Reintroduser noe naturlig protein, for eksempel morsmelk (0.5g/kg/d=50ml/kg/d) etter 36-48 timer. De første levemnd tåles ofte 1.5g/kg/d med naturlig protein. Ernæring/proteintilførsel justeres forøvrig etter klinikk og måling av plasma aminosyrer, konfr MBK
- Carbaglu gis ved høy ammoniakk >200umol/l eller ikke faller til < 100umol/l ved behandling. Vurder hemodialyse/hemofiltrasjon ved initial ammoniakk > 300umol/l eller ammoniakk som ikke faller raskt til < 200umol/l med Carbaglu og øvrig behandling.

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

Stikkord: MMA, Metylmalonyl-CoA mutasedefekt; Metylmalonaciduri; metylmalonsyreemi (MMA), Methylmalonic aciduria

<http://omim.org/entry/251000>. ORPHA289916.

Sykdomsgruppe: Defekt i nedbrytning av aminosyrer som gir organisk aciduri.

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av propionylkarnitin (C3) og C3/C2 ratio. Ved positivt funn vil genetisk analyse for aktuelt sykdomsgen utføres på samme filterkort. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bæreresting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bæreresting avtales med Nyfødtscreeningen.

Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden metylmalonsyreemi (MMA), 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: Angitt fra 1: 30.000-1:75 000
- Autosomt recessiv tilstand, dvs. 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese:

- Klassisk metylmalonsyreemi (MMA) skyldes fullstendig eller delvis defekt i enzymet metylmalonyl CoA mutase (MUT gendefekter) (se figur 1 sist i dokumentet). Kobalamin (vitamin B12) er coenzym til metylmalonyl CoA mutase og defekter i

cobalamin/vitamin B12 metabolismen (CblA og CblB), vil likeledes kunne gi opphopning av toksiske metabolitter som metylmalonsyre og propionsyre i blod samt utskillelse av metylmalonsyre og metylcitrat i urin. De samme nedbrytningsveier affiseres som ved propionsyreemi (aminosyrene metionin, treonin, valin, isoleucin), kolesterol sidegrener og fettsyrer med odde antall karbonatomer. Sekundære metabolske komplikasjoner er svekket energiproduksjon (Krebs syklus hemmes) og hyperammonemi (enzymet i urea syklus hemmes).

- CblC, noen CblD defekter samt CblF defekter og ny Cbl defekt (samt i mildere grad maternell mangel på vitamin B₁₂) kan også føre til økt metylmalonsyre og redusert remetylering av homocystein til metionin med økt nivå av homocystein og redusert nivå av metionin.
- Det finnes også noen andre metabolske defekter som gir økt metylmalonsyre.

Sykehistorie og forløp

- Man definerer både en "neonatal form", en "kronisk intermitterende form" og en "kronisk progredierende form"
- Hyppigst debuterer tilstanden i første leveuke med slapphet, spisevansker, oppkast, irritabilitet, hyperventilasjon og etter hvert kramper og encefalopati. Ledsages av metabolsk ketoacidose (øket anion gap) og/eller hyperammonemi. Ketoacidose er ikke normalt hos nyfødte (selv ved faste eller annen sykdom) og gir sterk mistanke om metabolsk sykdom. Mange (>50 %) har symptomer før screeningsvar foreligger.
- Noen barn har mildere former og utvikler akutt metabolsk krise i forbindelse med interkurrent sykdom. Sykdommen kan også presenteres som forsinket psykomotorisk utvikling/"failure to thrive". Varig nevrologisk skade ses ved sen diagnose. Det er betydelig tendens til senere akutte metabolske kriser ved infeksjoner og/eller faste.
- Omlag 15 % er vitamin B12 responsive, dvs tilstanden forbedres i stor grad med tilførsel av vitamin B12.
- Ved Cbl C, CblD og CblF defekter (og i mindre grad ved maternell B12 mangel) kan nevrologiske symptomer og megaloblastanemi opptre i tillegg.
- Metylmalonsyreemi (MMA) har liknende klinikk som de andre klassiske organiske aciduriene som propionsyreemi (PA) og alvorlige former av isovaleriansyreemi

(IVA).

- Noen pasienter (28 % i en studie) utvikler over år terminal nyresvikt som kan kreve transplantasjon. Obs, s-kreatinin er lite sensitiv markør på nyresvikt da pasienten har proteinrestriksjon og lav muskelmasse. Nyrefunksjon må følges.
- Benmargsdepresjon med neutropeni, trombocytopeni og pancytopeni kan ledsage MMA og disponere for infeksjoner og blødning.
- Under akutte metabolske kriser kan pasienten utvikle alvorlig kardiomyopati og pankreatitt.

Bekreftelse av diagnosen Metylmalonsyreemi

- Bekreftelse av diagnosen får man ved undersøkelse av organiske syrer i urin, metylmalonsyre og homocystein i blod samt kvantitering av aminosyrer og acylkarnitiner i plasma. Vitamin B12 bør også måles hos mor og barn. Se også dokumentet " Maternell Vitamin B12 mangel" på nyfødtscreeningens nettside.
- Genetisk analyse utføres på filterkort på Nyfødtscreeningen. Ved funn av to sykdomsgivende genvarianter kan bærertesting av foreldre gjennomføres for å avklare genetisk årsak til barnets sykdom. Eventuell bærertesting avtales med Nyfødtscreeningen.
- Enzymmåling i lymfocytter eller fibroblaster kan være aktuelt ved genetisk uavklart diagnose, for eksempel i Kinderspital Zürich: <https://www.kispi.uzh.ch>
- Organiske syrer er vanligvis ferdige 2 dager etter at prøven er mottatt, hvis ikke pasienten er svært syk - da kan det gjøres på dagen. Aminosyrer og acylkarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048
- Nyfødtscreeningen ved OUS ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kommentarfeltet skriver «kwitteringsprøve». 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:

- Propionsyreemi
- Prematuritet
- Maternelt betinget vitamin B12 mangel (homocystein, vit B12 og metylmalonsyre (MMA) tas av mor for å utelukke maternell B12 mangel)
- Multipel karboksylase defekt (også økt C5-OH i tillegg til C3 og ikke C4DC-carnitin).

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- **Diett:** Langtidsbehandlingen avhenger av typen defekt som leder til metylmalonsyreemi. Ved kobalamindefekter kan behandling med vitamin B12 kombinert med lett proteinrestriksjon være tilstrekkelig. Ved defekter i metylmalonyl mutasen er det ofte nødvendig med strengere reduksjon i inntak av naturlig protein kombinert med syntetiske aminosyrer og unngå faste. Tilstanden krever tett samarbeid med og oppfølging av erfaren klinisk ernæringsfysiolog. I praksis kan barna kan amme noe og må få resten som syntetiske aminosyrer, dvs aminosyreblending uten isoleucin, valin, metionin og treonin (MMA/PA Anamix). Barnet får en viss mengde spesial aminosyreblending på flaske først til hvert måltid og ammer deretter fritt etterpå. For barn som ikke blir ammet gis en fast mengde morsmelkserstatning først i måltidet, deretter fri mengde proteinerstatning.
- Ved kontroller måles plasma aminosyrer samt "proteinstatus" (lengdevekst, albumin og urea) for justering av tilførsel av naturlig og syntetisk protein. Tilskudd med leucin og isoleucin kapsler (50-100mg) kan en sjelden gang være nødvendig.
- Grad av metabolsk kontroll følges ved måling av metylmalonsyre i serum og evt. homocystein i EDTA-plasma samt nivå av ammoniakk (mange har verdier rundt 100 i god fase). Mange med MMA får spisevansker/anoreksi med oppkast og dette vanskeliggjør god metabolsk kontroll og tilfredsstillende vekst. Flertallet får derfor innlagt gastrostomi. OBS sikre at rikelig basalt væske behov dekkes da god hydrering av disse barna er viktig for metabolsk kontroll.

- Vitaminer, kofaktorer og karnitin:** Vitamin B₁₂ må alltid prøves ut og da som intramuskulært hydroxymkobalamin (Vitamin B₁₂ depot), se for eksempel J Inherit Metab Dis. 2008 Jun;31(3):350-60, PMID:18563633. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias for protokoll for CblA, CblB og MUT-pasienter. Noen pasienter må bruke 1 mg daglig over år, andre kan få sprøyter 3 x pr. uke, evt. 1 x pr. uke. Ved forhøyet homocystein gis også betain- og folsyre som ved homocystinuri. Endelig gis ved forhøyet homocystein folininsyre 5 mg daglig fordi det (i motsetning til folsyre) passerer blod-hjernebarrieren og fordi tilfredsstillende remetylering av homocystein til metionin i CNS anses som svært viktig for normal CNS utvikling. Propionyl-CoA produseres i tarm også ved denne tilstanden og behandles som ved propionsyreemi med Flagyl mikstur (7 mg/kg x 3 de første 10 dager pr. måned). Karnitintilskudd er svært viktig (øker utskillelse av toksiske metabolitter). Dosen er i utgangspunktet 100 mg/kg per os delt i 3 (4) doser daglig. Dosen justeres ut fra serumnivået (men reduseres sjelden under 100 mg/kg daglig hvis ikke barnet utvikler nyresvikt og karnitinnivåene stiger). Karnitin-nivå følges 2 x årlig.
- SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer og eller faste og SOS regime må startes tidlig for å redusere faren for nevrologisk sekvele. Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som "kritisk informasjon" i journal og som foreldre har papirversjon av. Blodprøver: Ammoniakk, laktat og syre-base samt MMA, men er ikke øhj analyse) er trolig mest følsom for metabolsk dekompenisering. Nøytropeni og trombocytopeni kan ledsage metabolsk krise. Man må derfor lete etter bakteriell infeksjon og være liberal med antibiotikabehandling. Sjekk urin stix (ketonlegemer). Noen barn kan ha utslag på ketoner som eneste tegn på at de er i metabolsk ubalanse. Kardiomyopati kan utvikles.

Spesielle forhold som må følges opp: Nyrefunksjon må følges da endel pasienter (som ikke responderer på vit B12) utvikler nyresvikt over tid. OBS s-kreatinin er lite sensitiv markør på nyrefunksjon da disse pas har lite muskelmasse og proteinrestriksjon. Derfor bør GFR måles fra 2 års alder. Nyresvikt gir mindre tap av karnitin i urin, dvs mindre tilskudd nødvendig ved

avansert nyresvikt. Disse barna blir lett dehydrerte, rikelig basalt væskeinntak/vedlikeholdsvæske fremmer antagelig bedre metabolsk kontroll. Obs risiko for kardiomyopati og trolig optikusatrofi.

Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling: Ved påvist diagnose blir man enig med lokalsykehus om hvor pasienten skal innlegges ved behov for Øhj innleggelse. Dette skjer i hovedsak ved lokalt sykehus, 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 t. Hyppigheten av kontroller avhenger av grad av ”metabolsk kontroll” av tilstanden og behovet for endringer i dietten.

Prognose

Opptil halvparten av pasientene med klassisk MMA er allerede symptomatiske når screeningfunn foreligger. Ca 15 % er vitamin B12 responsive og har mildere sykdom. Til tross for screening med diagnose i presymptomatisk fase, vil mange få forsinket psykomotorisk utvikling og eller utvikle epilepsi. Basalganglieskade er hyppigste komplikasjon med ledsagende akutt eller progressiv dystoni. Nyere studier viser at barn med MMA oppdaget og behandlet etter innføring av nyfødtscreening, har signifikant mindre motoriske sekveler enn før nyfødtscreening ble innført. Barnet bør vurderes av PP tjenesten i hvert fall før skolestart. Metylmalonsyreemi medfører risiko for gradvis utvikling av kronisk nyresvikt; nyrefunksjon bør følges med GFR målinger fra 2 års alder (gjelder neonatal MMA).

ICD-10

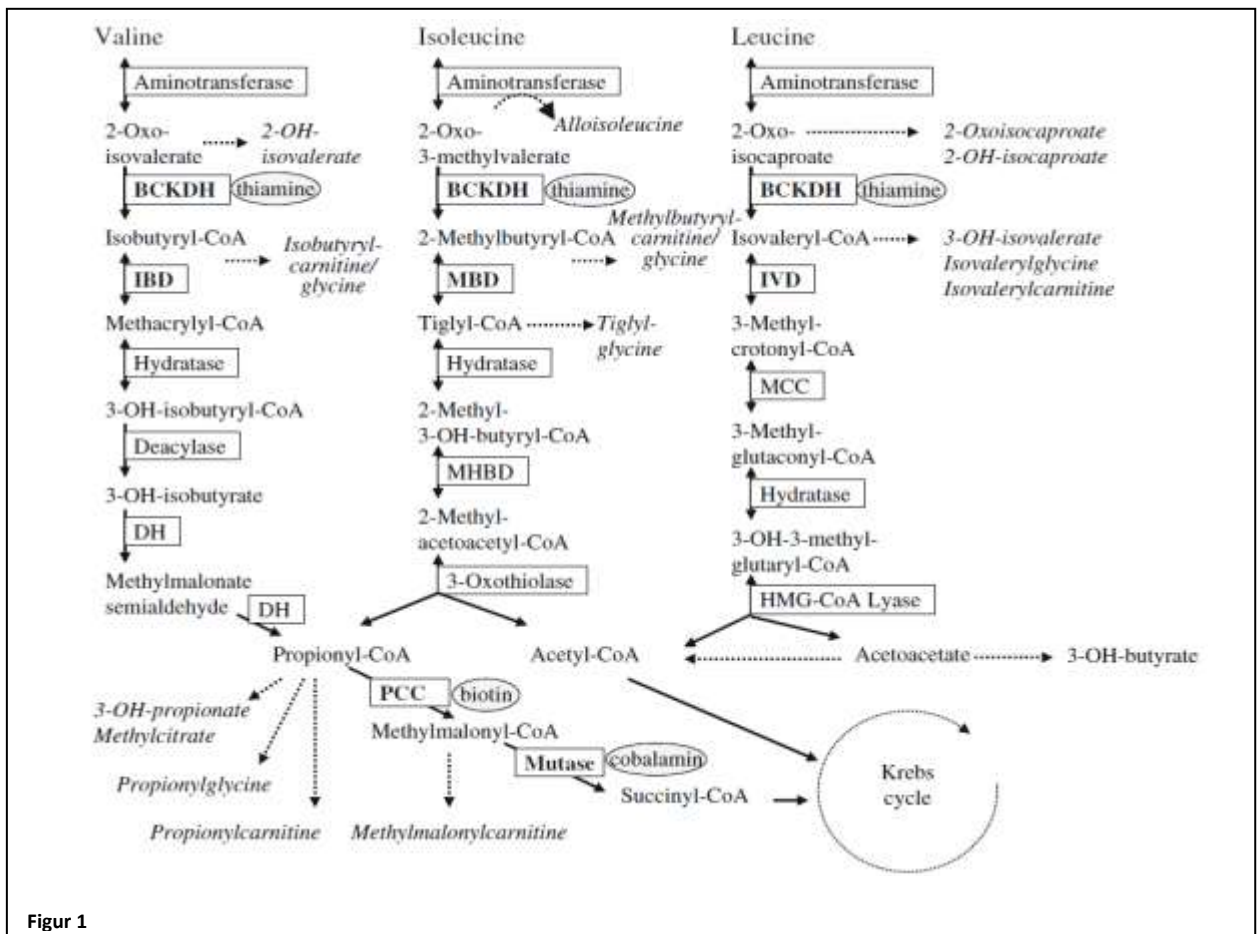
E71.1 Andre forstyrrelser i metabolismen av grenede aminosyrer

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.

Figur 1: Metabolisme av forgrenede aminosyrer



Figur 1