

Retningslinjer for oppstart behandling av Langkjedet 3-hydroxyl-CoA dehydrogenasemangel (LCHAD) og Trifunksjonell protein defekt (TFP)

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23073179/23072791 evt 23070000, calling 26923/22791. 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, CK, troponin, kreatinin, urinsyre, albumin, INR, bilirubin, ammoniakk, frie fettsyrer, 3-OH butyrat, urinstix (ketoner?). Ny filterpapirblodprøve merket "gjentatt screening" sendes Nyfødtscreeningen OUS RH

Sende prøver til Avdeling for Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet (http://mbk_web/rekv.htm)

Plasma acylkarnitiner, plasma aminosyrer, s-carnitin (fri og total), urin til metabolsk screening (organiske syrer), laktat/pyruvat. 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 leverprøver)

- Stopp morsmelk/morsmelkerstatning 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 Pedamix, 1 del glukose 20 % (gir ~55kcal/100ml, ca 1.4g protein/100ml).Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn.

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

Stikkord: Langkjedet 3-hydroxyl-CoA dehydrogenasemangel (LCHAD), Trifunksjonelt protein defekt (TFP)

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

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

Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av de to tilstander: Langkjedet 3-hydroxyl-CoA dehydrogenasemangel (LCHAD) 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: LCHAD 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-hydroxyacyl-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 LCHAD-defekter har en felles mutasjon 1528G >C i HADHA-genet. Pasienter kan ha isolert LCHAD defekt eller total defekt i TFP. Biokjemi, klinikk og behandling er overlappende for de to tilstandene, som derfor beskrives samlet.
- Defekten medfører opphopning av hydroxy- 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: 30-50 % av barn blir syke i første leveuke med encefalopati, cardiomyopati 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 rbdomyolyse til tross for forebyggende diett behandling. Friske mødre til barn med LCHAD har under graviditeten overhyppighet av akutt fettlever og HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrom.
- Tilstanden kan også debutere senere i de første levemånedene eller enda senere i barnealderen i form av episoder med nonketotisk hypoglykemi, leveraffeksjon/hepatomegali, encefalopati, kardiomyopati og plutselig død.

- Hos en tredje gruppe debuterer sykdommen 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-hydroxyl-CoA dehydrogenasemangel (LCHAD)

,Trifunksjonelt protein defekt (TFP):

- Mønster av acyl carnitiner 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. Den vanligste mutasjonen 1528 C>G analyseres ved OUS (MBK Rikshospitalet). HADHA og HADHB sekvenseres ved Haukeland sykehus, se www.genetikkportalen.no. 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. Acylcarnitiner kan gjøres tilsvarende raskt ved behov. Avdeling for medisinsk biokjemi Rikshospitalet må kontaktes hvis rask analyse er ønsket. Tlf: 23071048.
- Nyfødtscreeningen ved Rikshospitalet ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kontrollfeltet skriver "gjentatt screening". 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.

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 flermettede fettsyrer, ofte i form av omega 3 tran og maisolje/valnøttolje, i nøye tilmålte mengder som justeres etter blodprøver (måling av essensielle fettsyrer). 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; se Spiekerkoetter et al: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop; J Inher Metab Dis (2009)32:498-505. 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	4timer 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 carnitin:** Ikke rutinemessig carnitin tilskudd ved langkjedede fettsyreoksidasjonsdefekter, da økt tilgang på carnitin potensielt kan øke frigjøringen av blant annet arrytmogene acylkarnitiner/ acylcarnitiner 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 ([glukosepolymer 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 cardiomyopati/arrytmier og rbdomyolyse ved akutte kriser ([lenke for forsert alkalisk diurese ved rbdomyolyse](#)). Tilskudd med carnitin ved metabolske kriser er kontroversielt, nåværende konsensus er å avstå fra carnitinbehandling 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 (cardiomyopati). Lengdevekst følges, nivået av essensielle fettsyrer måles årlig og tilskudd justeres. Acylcarnitiner og CK måles jevnlig. Carnitin 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 OUS (Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet) 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 på OUS Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet.

Prognose: Med tilgjengelig nyfødtscreening kan behandling iverksettes i de fleste tilfeller før symptomdebut og på denne måten hindre/reducere utvikling av kardiomyopati, leverpåvirkning, rbdomyolyse og mortalitet. Mange barn kan ved forebyggende behandling få normal vekst og utvikling. Det er dog usikkert i hvilken grad forebyggende diettbehandling påvirker utviklingen av polyneuropati og retinitis pigmentosa.

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.