



NASJONAL BEHANDLINGSTJENESTE


for screening av nyfødte og
avansert laboratoriediagnostikk
ved medfødte stoffskiftesykdommer



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Hereditary Metabolic
Disorders (MetabERN)

 **Member**
Oslo
universitetssykehus –
Norge

Neonatale kramper

Nasjonalt arbeidsgruppemøte om
medfødte stoffskiftesykdommer 07.05.21

Erle Kristensen
Seksjon for medfødte metabolske sykdommer, OUS



Plan

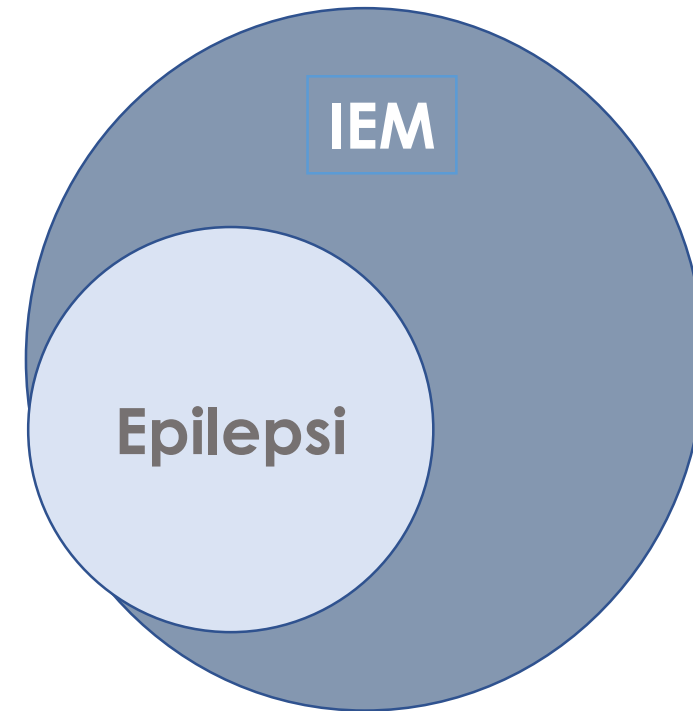
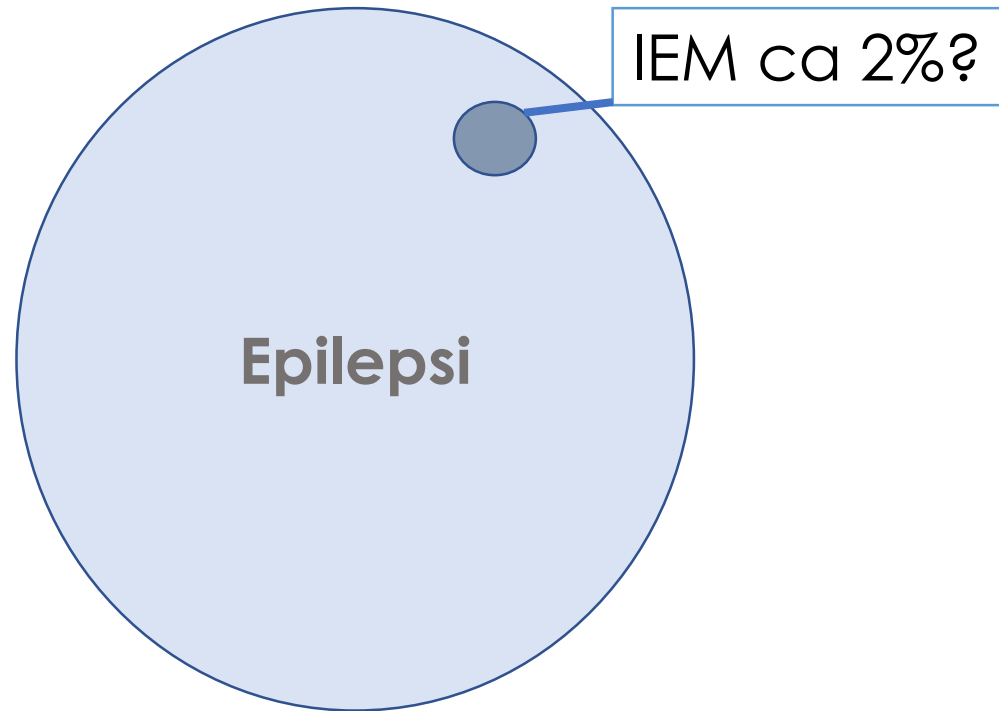
- Er metabolsk sykdom en vanlig årsak til kramper hos nyfødte?
- Hvorfor metabolsk utredning?
- Hvordan utrede?
- Pyridoksinavhengig epilepsi

Kramper hos nyfødte

- Vanskelig å gjenkjenne
- Vanskelig å kategorisere
- Umodne bevegelser kan tolkes som kramper
- EEG kan ha dårlig sensitivitet og spesifisitet hos nyfødte

- Neonatale kramper er stort sett alltid symptom på en bakenforliggende tilstand
- Insidens på 1-3/ 1000, høyere ved FV<1500 g
- Etiologisk utredning er viktig fordi det kan være avgjørende for prognosen, og for informasjon om gjentakelsesrisiko
- Mange mulige årsaker
- Utredningen kan være utfordrende og vanskelig å strukturere

Epilepsi og medfødte stoffskiftesykdommer



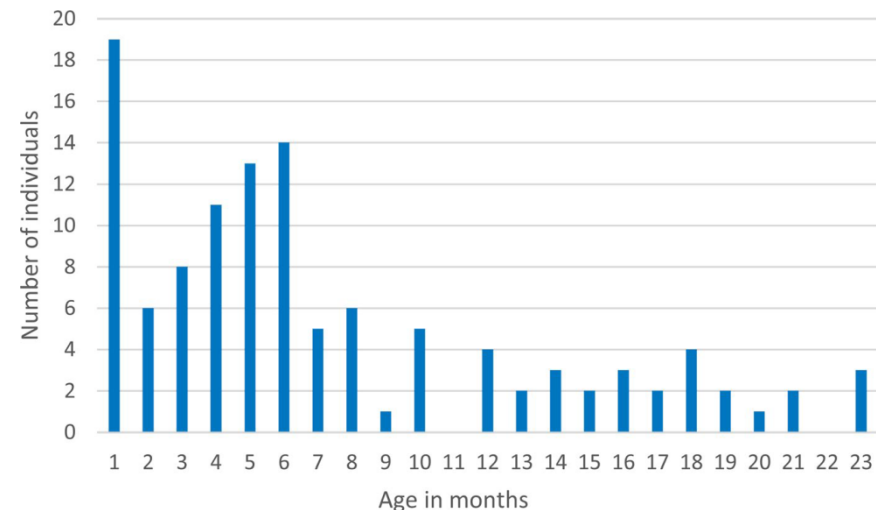
Epilepsi svært vanlig ved metabolske sykdommer
Kan være vanskelig behandlere, men ikke alltid
Noen ganger primært problem, andre ganger sekundært

Etiologi

26 av 116 barn med epilepsi debuterende før to års alder ble undersøkt med WGS/ WES. Underliggende årsak ble funnet hos 58%

Medfødt stoffskiftesykdom årsak hos 8,6% av de 116 pasientene
Infeksjon årsak hos 2,6%

FIGURE 2 Age distribution of the first unprovoked epileptic seizure (onset seizure) in 116 cases of epilepsy



Etiologi

- Gjennomgang av seks studier, hovedsakelig terminbarn, med neonatale kramper:
- Ikke påvist årsak i opp mot 12% av tilfellene
- I en av studiene undersøkte man effekten av et standardisert utredningsprogram – andelen uløste saker var da 0,5%


GESTASJONSALDER	24-44
HYPOKSISSK ISKEMISK ENCEFALOPATI %	28,6 - 68
CEREBRALT INFARKT %	7,7 - 18
INTRAKRANIELL BLØDNING %	3-17
INFEKSJON %	3-7,9
HYPOGLYKEMI %	2 - 9,8
HYPOGLYKEMI/ ELEKTROLYTTFORSTYRRELSE %	4
MEDFØDT METABOLSK SYKDOM %	1 - 12,5 (1, 2,5, 2,3, 1, 4,2, 3)
MEDFØDT CEREBRAL MALFORMASJON %	1 - 4,5
HYPOKALSEMI/ -MAGNESEMI %	0,5 - 3,6
HYPONATREMI %	0,5 - 1
EPILEPTISK SYNDROM %	2,1-5,4
GENETISK EPILEPSI/ ENCEFALOPATI %	6
ABSTINENSER %	3
FORGIFTNING %	0,5 - 0,9
KJERNEIKTERUS %	0,5 - 3,6
UKJENT ELLER IKKE ANFØRT %	0,5 - 12

Tekgul 2006, Yildiz 2012, Loman 2014; Osmond 2014; Weeke 2015; Glass 2016
N = 77-426

Etiologi

Opp til 21%
mer enn én
årsak til
kramper

GESTASJONSALDER
HYPOKSISSK ISKEMISK ENCEFALOPATI %
CEREBRALT INFARKT %
INTRAKRANIELL BLØDNING %
INFEKSJON %
HYPOGLYKEMI %
HYPOGLYKEMI/ ELEKTROLYTTFORSTYRRELSE %
MEDFØDT METABOLSK SYKDOM %
MEDFØDT CEREBRAL MALFORMASJON %
HYPOKALSEMI/ -MAGNESEMI %
HYPONATREMI %
EPILEPTISK SYNDROM %
GENETISK EPILEPSI/ ENCEFALOPATI %
ABSTINENSER %
FORGIFTNING %
KJERNEIKTERUS %
UKJENT ELLER IKKE ANFØRT %



Tekgul 2006; Yildiz 2012; Loman 2014; Osmond 2014; Weeke 2015; Glass 2016
N = 77-426

Utdredningsalgoritme

Fokus på tilstander som må behandles akutt

VIDENSKAB

Udredning af krampeanfald i neonatalperioden

Kristian Vestergaard Jensen¹, Bo Melholm Hansen², Allan Meldgaard Lund³ & Maria J. Miranda²

STATUSARTIKEL

- 1) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
- 2) Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital
- 3) Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V04170297

Krampeanfald i neonatalperioden er stort set altid symptom på en underliggende tilstand, og sideløbende med symptomatisk behandling er ætiologisk udredning vigtig, da tidlig behandling af en til grundliggende årsag kan være afgørende for prognosen. I andre tilfælde har diagnosen primært betydning for information til forældrene om barnets prognose og risikoen for gentagelse i følgende graviditeter.

Incidensen angives at være 1-3 pr. 1.000 [1]. Forekomsten er markant højere blandt børn med meget lav fødselsvægt (< 1.500 g) [1]. De mulige årsager er

TABEL 1

Abnorme bevægelser hos børn i neonatalperioden [10].

Er hyppigt epileptiske

Generaliserede myoklone trækninger

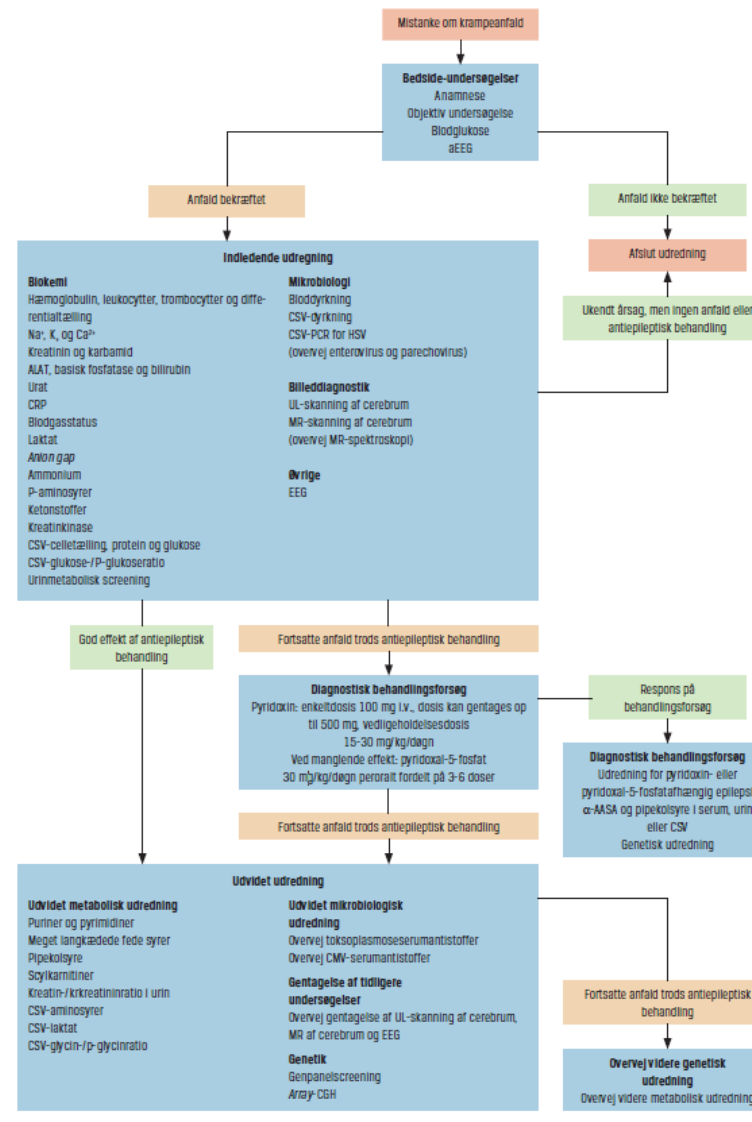
Myoklone trækninger i diafragma, der giver hyppige hik

Kloniske trækninger i ekstremiteterne, der ikke ophører, når ekstremiteten holdes eller bevæges, specielt når der samtidig er autonome fænomener og tonisk øjendrejning

Rytmiske bevægelser af tungen, specielt associeret med andre kloniske bevægelser af ekstremiteter eller tonisk øjendrejning

Flow chart for udredning af krampeanfald hos neonatale børn.

AASA = aminosdipin-semialdehyd; aEEG = amplitude-integreret EEG; ALAT = alaninaminotransferase; CGH = komparativ genomisk hybridisering; CMV = cytomegalovirus; CRP = C-reaktivt protein; CSF = cerebrospinalvæske; HSV = herpes simplex-virus; Iv. = intravenøst; PCR = polymerasekædereaktion



Metabolsk screening

URIN 10 ml

Organiske syrer
Aminosyrer
Kreatin/
guanidinoacetat
Sulfocystein
Mucopolysakkarider
Puriner, pyrimidiner
Glycerol
Reduserende substans

BLOD

0,5 ml Heparinplasma
1 ml Serum
0,5 ml EDTA-plasma
4 ml (EDTA-blod)
(Filterkort)

Aminosyrer
Acylkarnitiner
CDT/ transferrinmønster
Fytansyre, VLCFA
ALDH7A1-markører



SPINALVÆESKE

- 20°C: aminosyrer 0,5 ml
-70°C: 5MTHF 0,5 ml

Laktat, pyruvat 0,5 ml
perklorfelt

Metabolsk seksjon/ lab

FYLL INN GODE KLINISKE OPPLYSNINGER

Tenk på hvilket materiale du sender, ikke hvilke analyser som skal gjøres

Ring 23071048 for å varsle hastep prøver

Husk å fryse raskt ned og sende frosset

Oslo universitetssykehus
Medfødte metabolske sykdommer
Vær oppmerksom på å utfylle skjema og å sende sammen med prøvematerialet

TIL BRUK FOR LABORATORIET IKKE SKRIV HER

Rekvirent
Navn: _____ Legas HPR-nr.: _____

Pasient
Fødselsdato: _____ Personnr.: _____ Kvinne Mann

Sykehus/Avd.
Etternavn - fornavn: _____

Adresse
Adresse: _____ Poliklinisk

Postnr. _____ **Poststed** _____ **Innbyggenda** _____

Kortkode/Plak.kode _____ **Rom-ang.** _____

Kopi av over sendes til
Legemann: _____ HPR-nr.: _____

Fyller ut av prøvetaker
Dato og tid for prøvetaking: _____ Signatur: _____

Til prøvetaker: se rekvisisjonens bakside

Fyller ut av lege
LES NØYE OG KRYSS AV PÅ S.2 FOR AKTUELL PROBLEMSTILLING + FOR ØNSKET PRØVEMATERIALE TIL PRØVETAKERS INFORMASJON.
VIKTIG: Dersom pasienten tåler faste skal blodprøvene tas fastende (ikke ved mistanke om fettstofferbrytningsdefekt). Voksne etter en vanlig natts faste, små barn før neste måltid. Med gode kliniske opplysninger utfyllt vil seksjonens legespesialister avgjøre hvilke analyser som skal utføres.

Blodsmitte Dersom rask analyse ønskes, ta kontakt på tlf. 23071048 Direkte tlf. til rekvirent ved øv. funn: _____

Påfør kliniske opplysninger. Suppler i feltet for fritakst. Påfør medikamentbruk (siste 2 døg) samt ev. spesiell ernæring.

Generaliserte kramper ved 4 dagers alder. Født til termin etter ukomplisert svangerskap.

Generelle funn:
 Vektstørrelsesjon
 Mikrocephali
 Macrocephali
 Oydromie lekk
 Høst/høranomalier
 Oydromalier
 Døvhed
 Øjentalit infeksjoner
 Kardiomypopi
 Hjertearytmier
 Skjelettanomalier
 Røktitt
 Radiologiske funn: spesifiser over

Neurologiske funn:
 Psykisk utviklingshemming
 Motorisk utviklingshemming
 Hypertoni
 Hypotoni
 Parosier
 Unormale øybevegelser
 Bevegelsesforstyrrelser
 Epileptogene anfall
 Letargi, koma
 Avvikende oppførsel
 Refleksar / /
 Røktitt
 Etnisitet

Gastrointestinale funn:
 Bieleringer
 Clasi
 Spisevegring
 Leversykdom
 Hepar-/splenomegali
Nefrologiske funn:
 Nyrestein
Ernæring:
 Oral
 Parenteral
Genetikk:
 Foreldre basiskitt
 Metabolsk sykdom i familien

Laboratoriefunn:
 S/B-fordymning mmm
 Anion gap
 Laktat
 Njoner (U/E)
 Glukose
 Ammoniak
 Hemoglobin
 Trombocyt
 CK
 INR
 ALAT
 Valokalsier
 Homocystein

Fyller ut av lege

Generell metabolsk utredning <input type="checkbox"/>	Behandling-/ Terapikontroll <input type="checkbox"/> (spesifiser og begynn i fritakstfelt)	Nyresteinsutredning <input type="checkbox"/>	Særskilte ønsker <input type="checkbox"/> (spesifiser og begynn i fritakstfelt)
<input type="checkbox"/> Urin <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Heparinplasma <input type="checkbox"/> EDTA-plasma <input type="checkbox"/> Spinalvæske (hvis aktuell)	<input type="checkbox"/> Heparinplasma (kontroll av kvantitative aminosyrer), tatt fastende. <input type="checkbox"/> Spinalvæske (hvis aktuell) Husk alltid å la heparinplasma samligd. Aminosyrer utføres i begge materialer. <input type="checkbox"/> EDTA-plasma (kontroll av acylkarnitiner.) <input type="checkbox"/> Serum (kontroll av karnitin frit og total og/eller prøve tatt fastende til uttallange fettstoffer + tytansyre). <input type="checkbox"/> Urin (kontroll ved f.eks. cystinuri, hyperoksaluri e.l.) NB! Urin til oksalsyre bør justeres til pH = 2 med 6 mol/L HCl (saltsyre) før forsendelse for optimalt resultat. NB! For all prøvebehandling og forsendelse: se rubrikken for «Generell metabolsk utredning»	Nyresteinsdannelse, særlig hos barn (men også voksne) bør alltid utredes med tanke på mulig metabolsk årsak. Til dette trenger vi fig.: <input type="checkbox"/> Urin (spot el. dagnurin. Rask nedkjøling, frysing og forsendelse på tørris til kvantifisering av glitte aminosyrer og puriner/pyrimidiner). VOLUM (mL): SAMLETID (timer): <input type="checkbox"/> Urin til oksalsyre (spoturin el. dagnurin surgjeres med 100 µL 6 mol/L HCl (saltsyre) per 10 mL urin. Send sammen med urin til analyse over. Merk med surgjort urin. <input type="checkbox"/> Konkrement (sendes i vanlig postgang).	<input type="checkbox"/> POMPE/ GAUCHER (kontakt oss på tlf. 23071048 for informasjon, prøvetakingsinstruks og tilsendelse av standardisert filterkort). <input type="checkbox"/> Cystin i LkC (kontakt oss på tlf. 23071048 for avtale om analyse og prøvemateriale). <input type="checkbox"/> GALT og CPTII (kontakt oss på tlf. 23071048 for avtale om analyse og prøvemateriale). <input type="checkbox"/> EDTA-blod til ulike genanalyser (kontakt oss på tlf. 23071048 for informasjon om vårt rapportar). Se link på forsiden. <input type="checkbox"/> S-MTHF i CSF (kontakt oss på tlf. 23071048 for informasjon vedr. fraksjon og prøvebehandling: -70°C) Se: https://www.helsebibliotek.no/bibliotek/171 Dok-ID: 134474. <input type="checkbox"/> Respirasjonskjede-analyser i fersk muskelbiopsi (kontakt seksjonens legespesialist for indikasjoner og avtale om dette.) Dok-ID: 132542. <input type="checkbox"/> Annet (spesifiser) Hjemmeside: Se link på forsiden.

Mottatt i laboratoriet

Dato: _____ Sign: _____ Prøvematerialet ankom frosset

URIN Spinalvæske frosset

HEPARIN-plasma EDTA-plasma

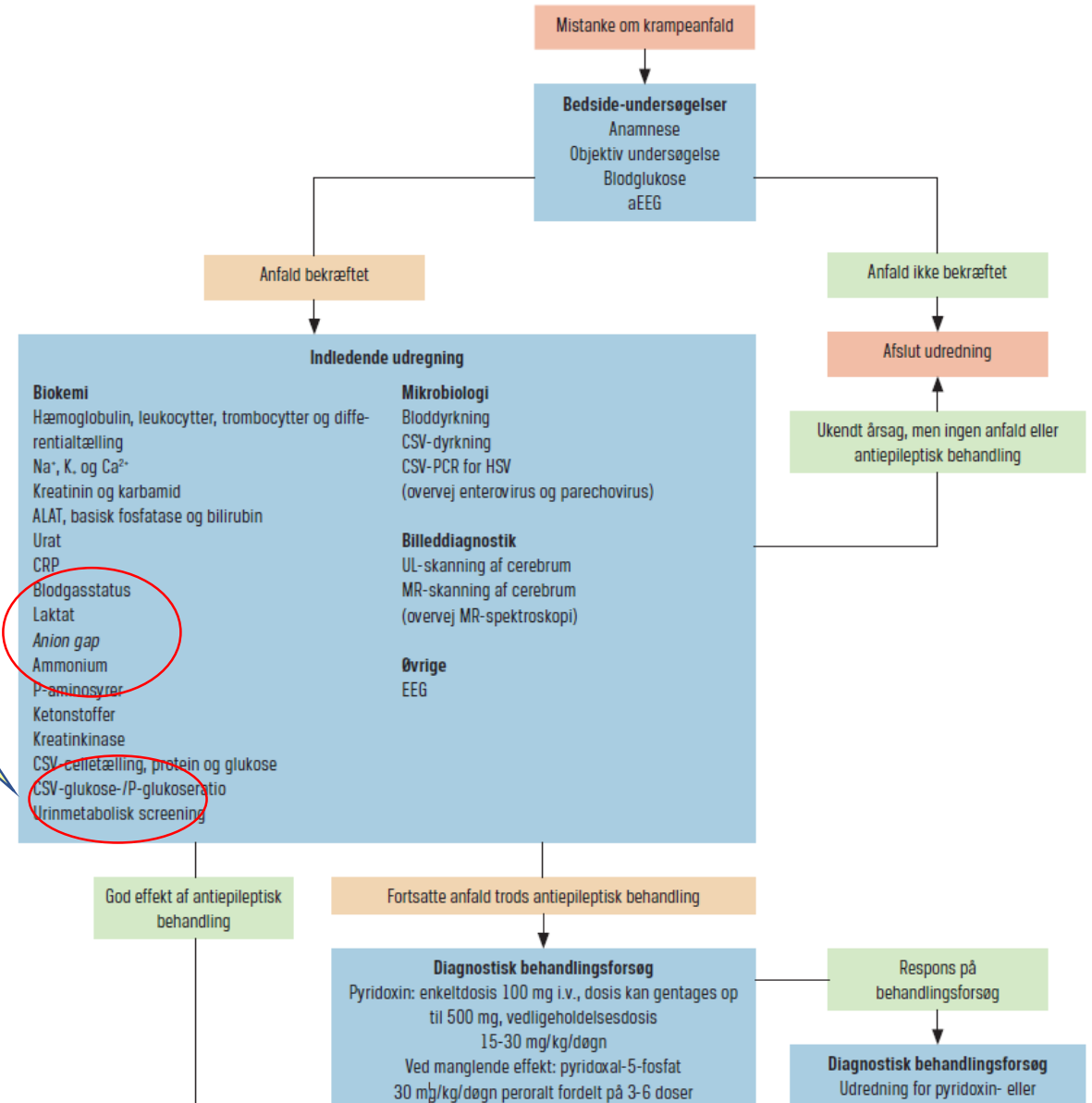
SERUM EDTA fullblod Kommentar: _____

Utredningsalgoritme

Metabolsk acidose
Økt anion gap
Evt høy laktat
Evt hyperammonemi
Evt ketose

ORGANISK ACIDURI?

Organiske syrer i urin,
nyfødtscreening

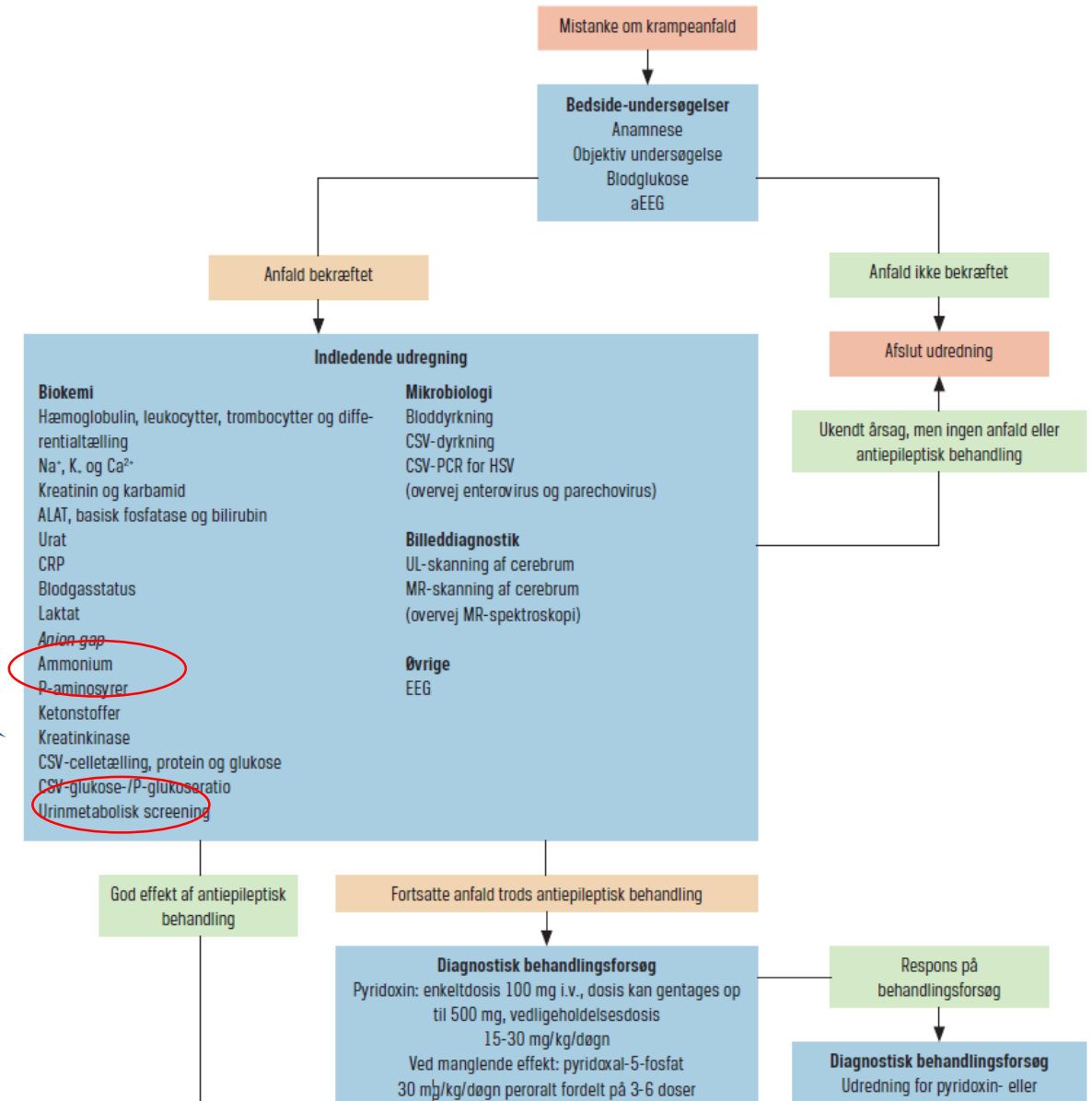


Utredningsalgoritme

Hyperammonemi
Evt respiratorisk alkalose

UREASYKLUSDEFEKT?

Bestemt mønster av aminosyrer
Orotsyre

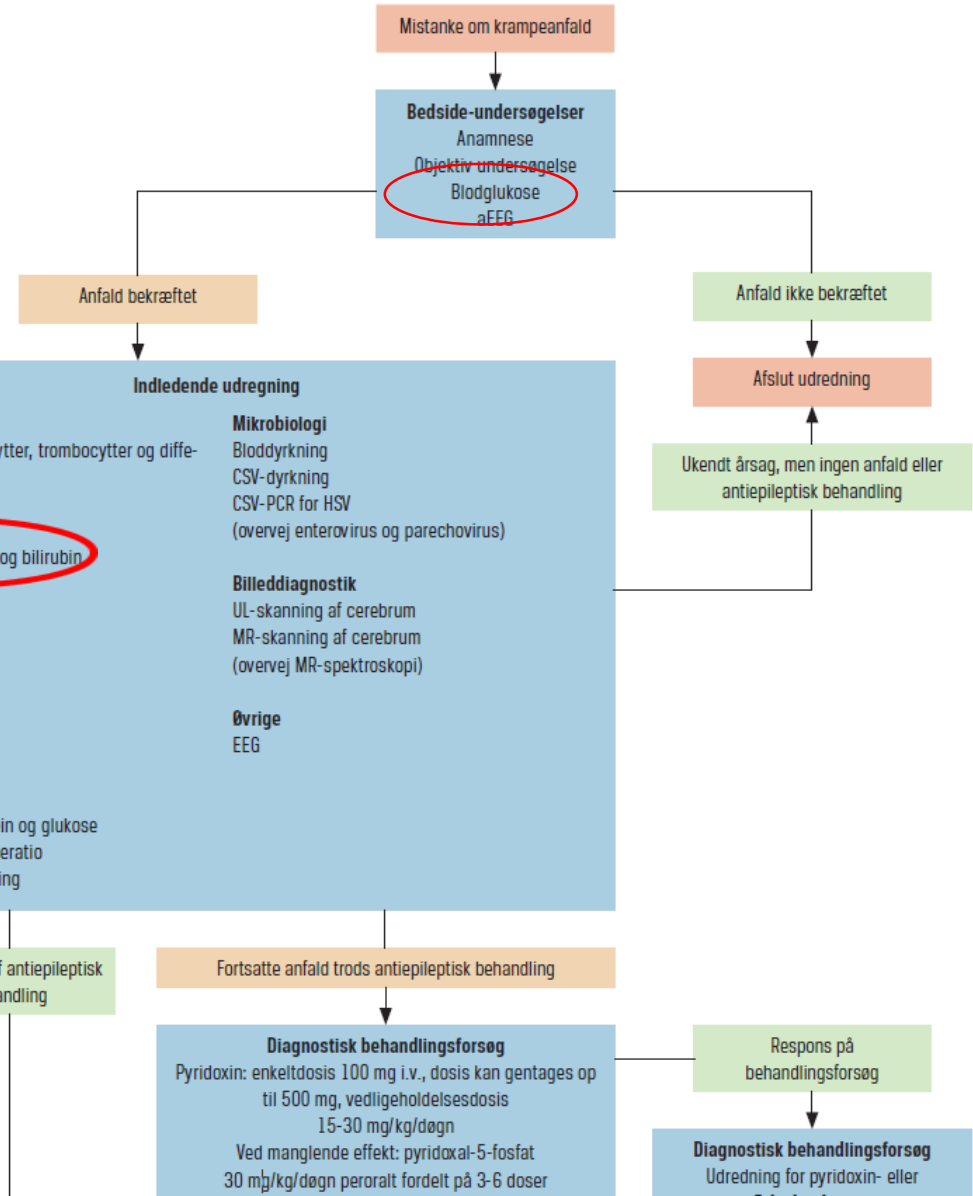


Utredningsalgoritme

Hypoketotisk hypoglykemi
 Leverpåvirkning
 Høy CK
 Hjerteaffeksjon

FETTSYREOKSIDASJONSDEFEKT?

Acylkarnitiner, U-organiske syrer,
 nyfødtscreening



Utredningsalgoritme

SERINSYNTSEDEFEKTER

Ofte prenatal debut med mikrocefali, iktyose, dysmorphe trekk og IUGR (Neu Laxova-syndrom)

Anfall, hypotoni, spisevansker, irritabilitet

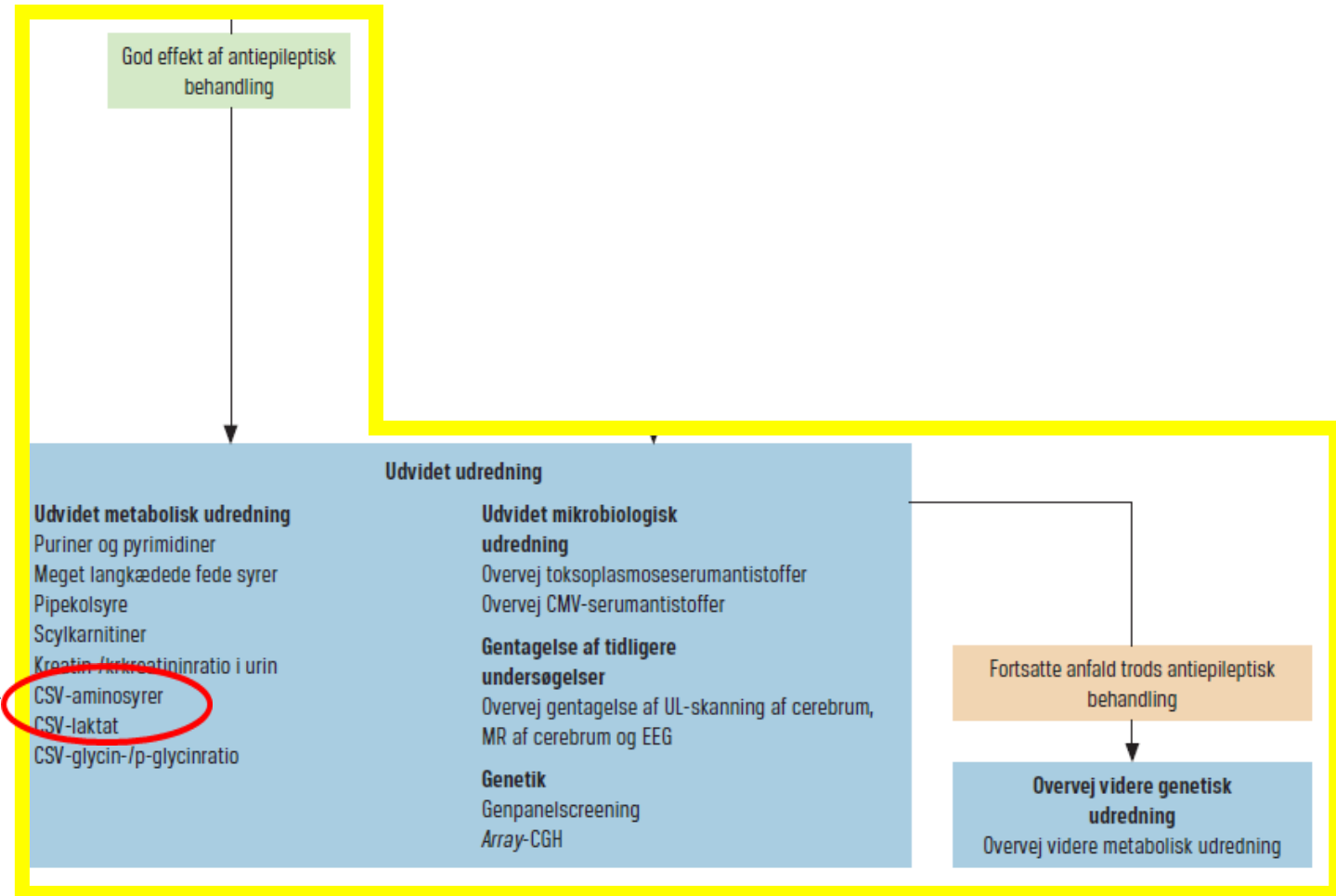
MR: kortikal og subkortikal hypotrofi, forstyrret myelinisering

Etter hvert svært forsinket utvikling/ dyp psykisk utviklingshemming

Utredning: Aminosyrer i spinalvæske

Behandling: Tilskudd av serin og glycin

Kan ha sek. Lav 5-metyltetrahydrofolat



Utredningsalgoritme

MoCo-DEFEKT

Årsak: Molybden essensiell kofaktor for tre stk enzymer: xantin dehydrogenase, sulfitt oksidase, aldehyde oksidase.

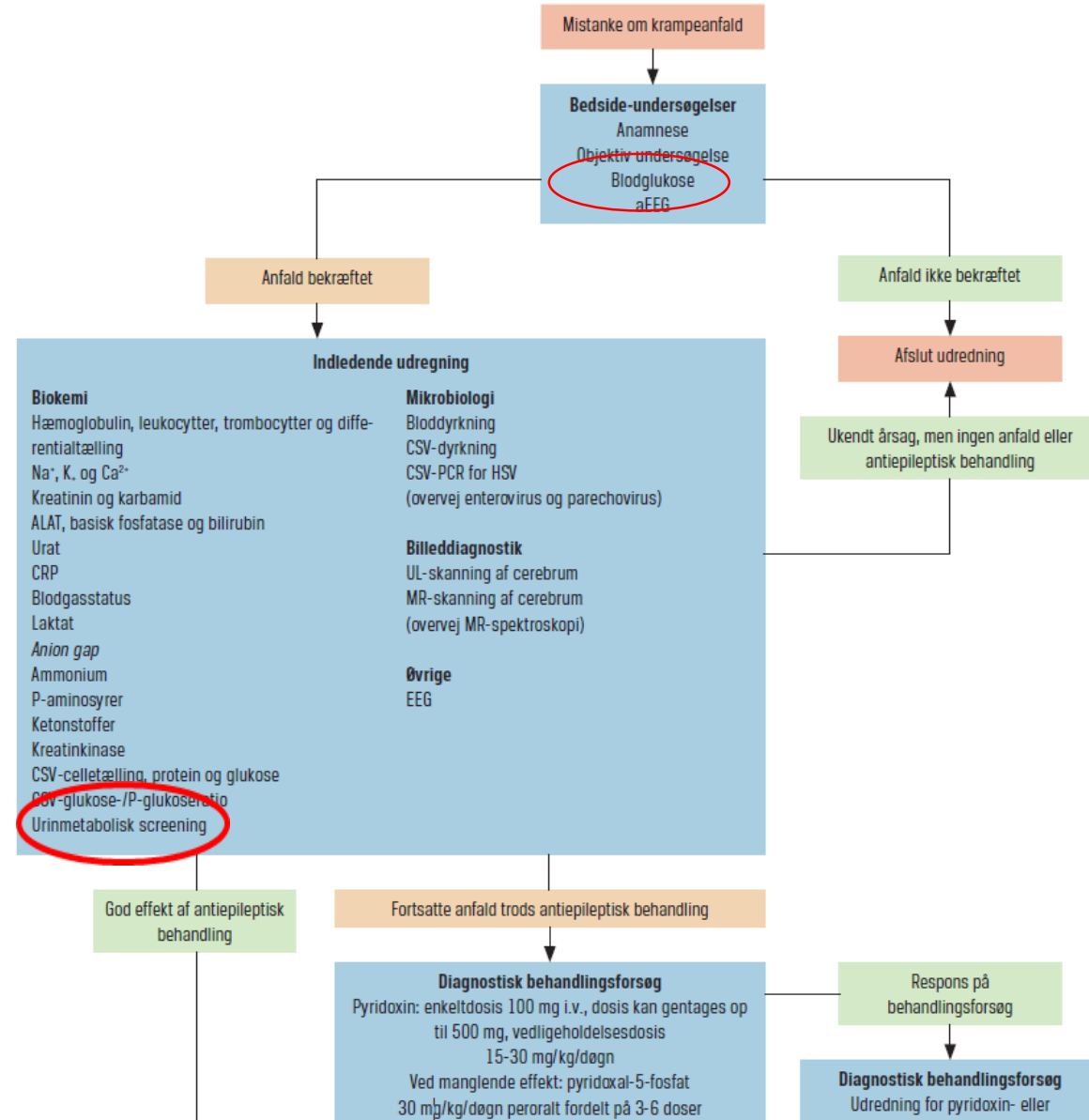
Alvorlige kramper i løpet av første levedager, dystonier

Forsinket utvikling, død

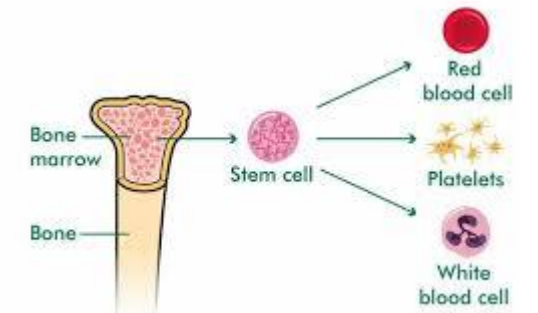
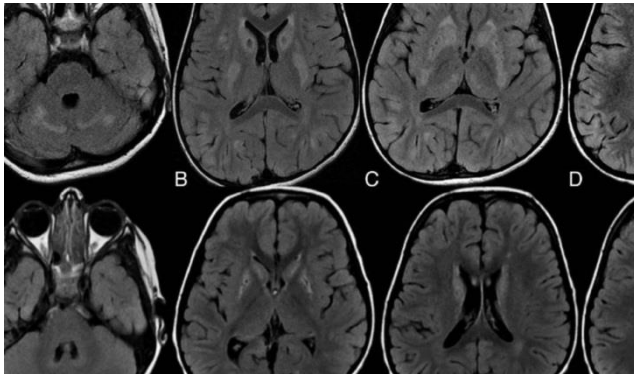
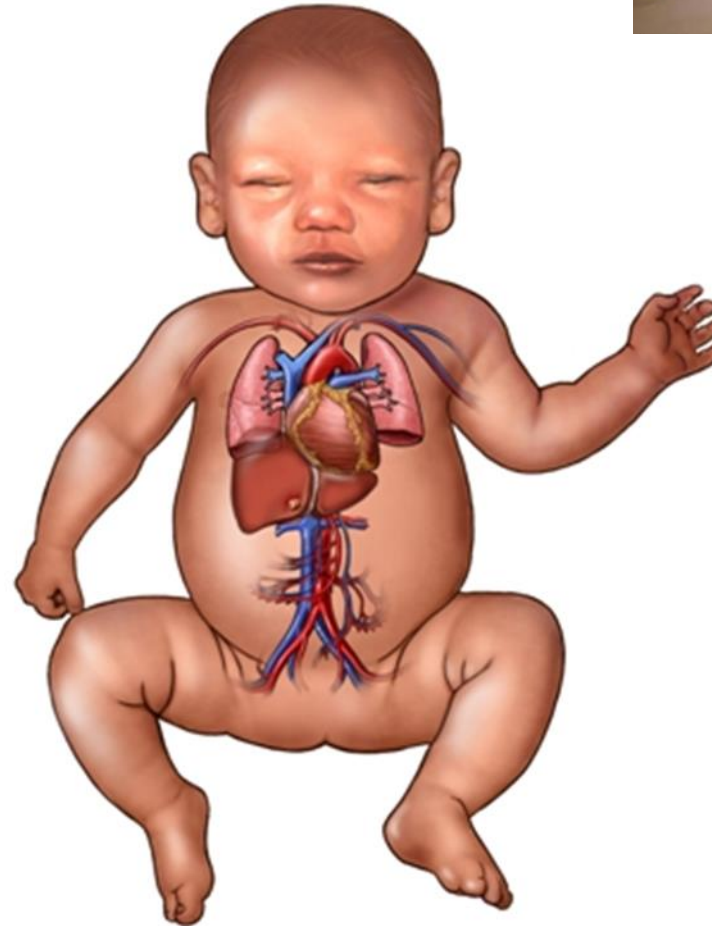
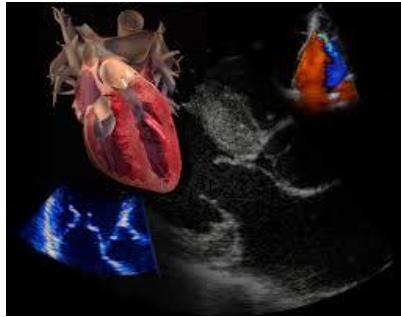
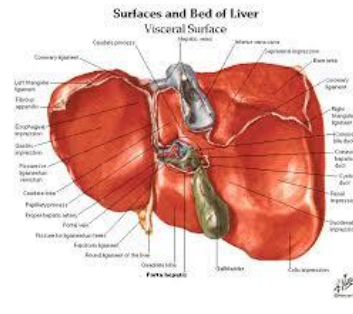
Antakelig er forgiftning med sulfitt årsak til klinisk bilde

Diagnose: Sulfitt/ sulfocystein i urin + xantinuri + lav urat

Behandling: cPMP ved MoCoA (?)



Multiorganaffeksjon



Epilepsi som primært tegn ved IEM

Husk at ikke alle responderer raskt

Kongenital NCL/ cathepsinD
Sp-aminosyrer
GABA transaminasedefekt

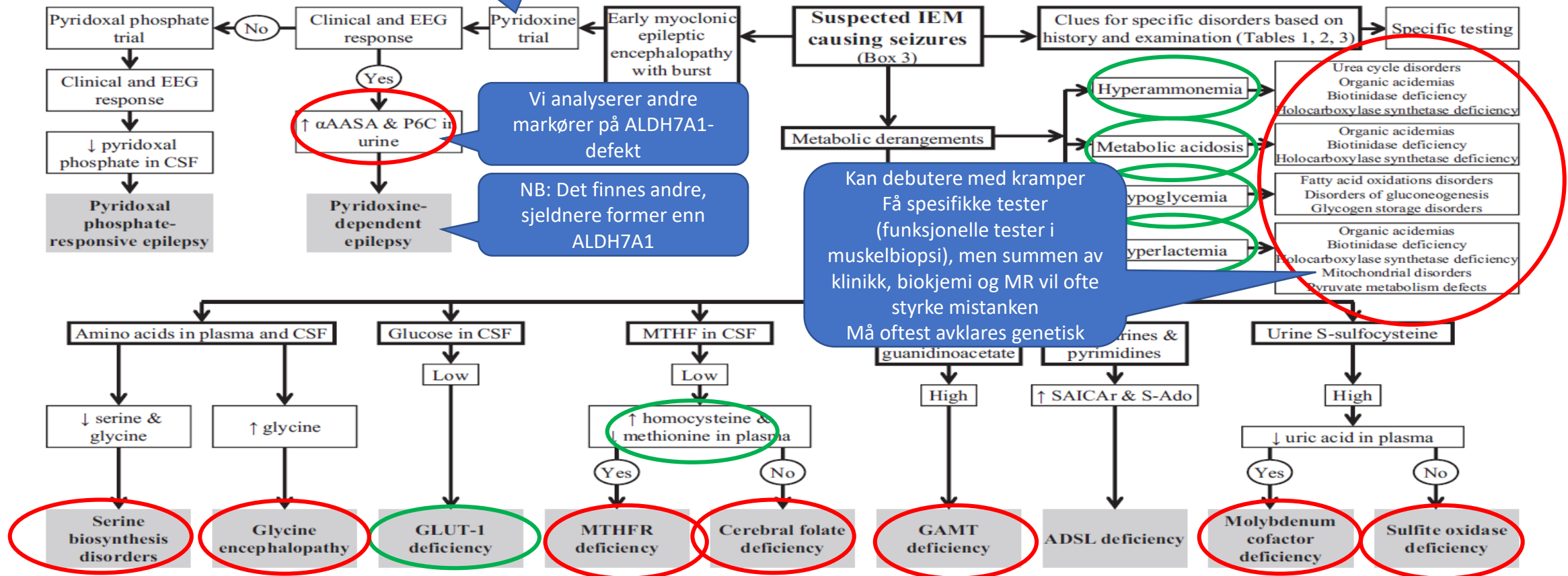
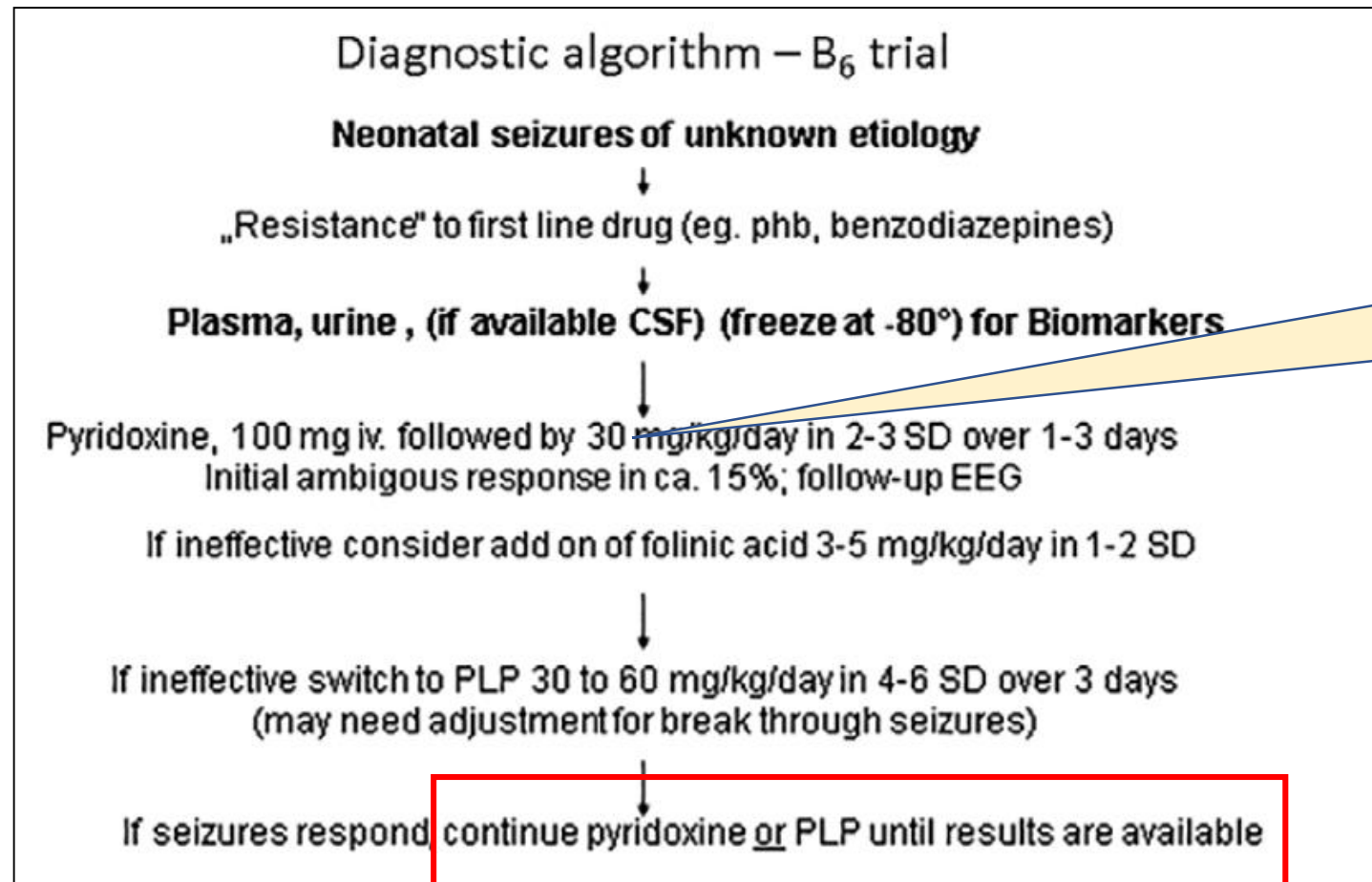


Fig. 1. Approach to IEM presenting with seizures. Decreased (downward arrows). Increased (upward arrows). ADSL, adenylosuccinate lyase; GAMT, guanidinoacetate N-methyltransferase; GLUT-1, glucose transporter type 1; MTHF, methyltetrahydrofolate; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; P6C, piperidine-6-carboxylate; S-Ado, succinyladenosine; SAICAR, succinylaminoimidazole carboxamide riboside; αAASA, α-aminoadipic semialdehyde.



Algoritme ved neonatal behandlingsresistent epilepsi



*Guidelines 2020:
Dose i
nyfødtpærsoden =
100 mg/ døg

Pyridoksinavhengige kramper - eksisterer det?

PDE
Antiquitin-mangel
ALDH7A1-defekt
ALDH7A1-PDE

Den klassiske typen debuterer med tidlige kramper, intrauterint eller i nyføddeperioden, og responderer raskt på intravenøs pyridoksintilførsel med krampestop og EEG-normalisering under eller kort tid etter injeksjonen.]

Åkre et al 2004 Tidsskriftet

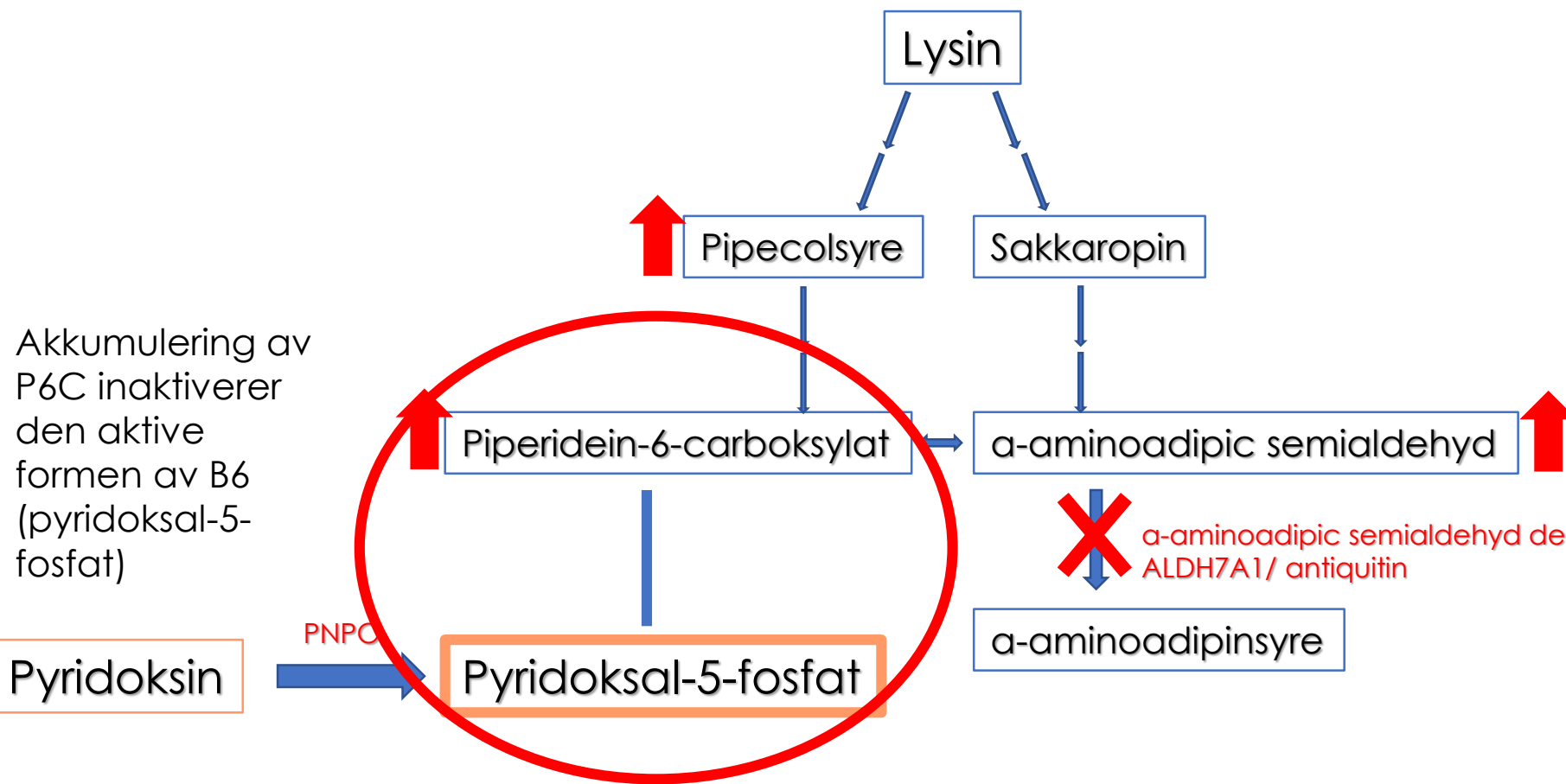


α -aminoadipic semialdehyd
Pipecolsyre



ALDH7A1

ALDH7A1-defekt = Defekt i omsetning av aminosyren lysin

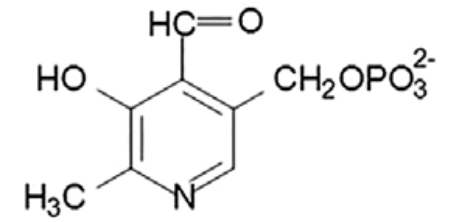


↑ Måles i plasma, urin og CSF (Heidelberg eller AMC Amsterdam)

Behandling

1. Høye doser pyridoksin
2. Lysinrestriksjon
3. Arginintilskudd

Vitamin B6 = pyridoksin



Pyridoxal 5'-phosphate

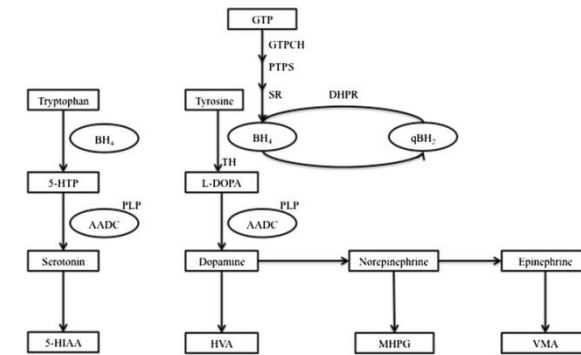


- > 140 PLP-avhengige enzymatiske reaksjoner (4%) – 70 hos mennesker
 - Involverer metabolisme av aminosyrer, neurotransmittere, folat, 1-karbonforbindelser, karbohydrater og lipider. Syntese av proteiner og polyaminer. Mitokondriell funksjon. Erythropoiese
- > biokjemiske avvik og en rekke kliniske manifestasjoner kan ses ved PLP-mangel

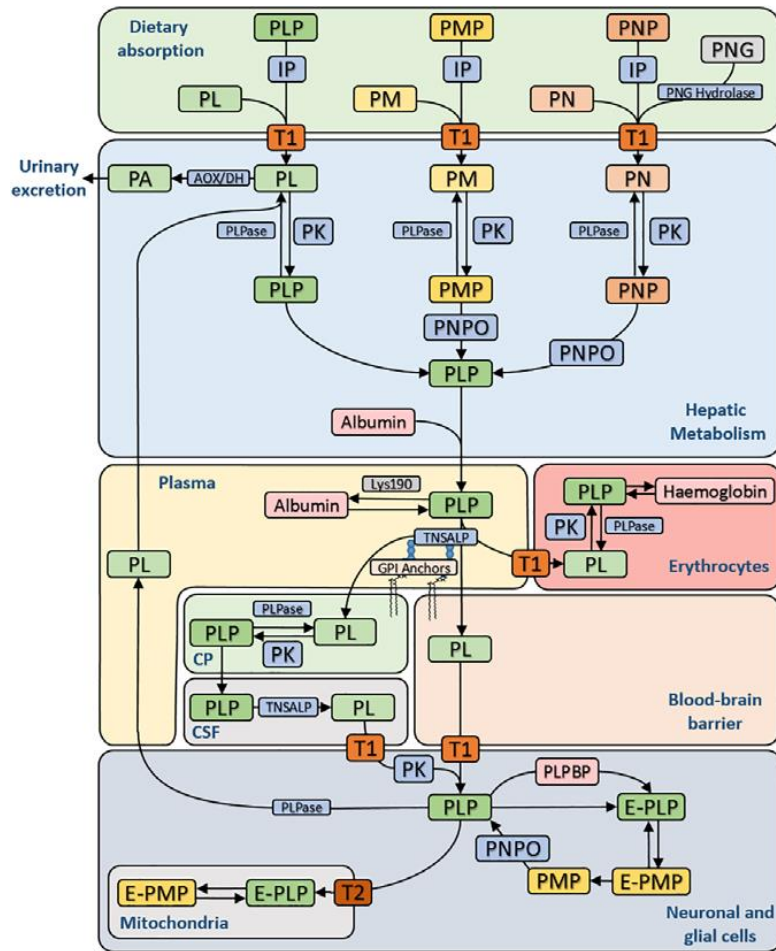
Pyridoksinmangel og neurologi

- Kofaktor for BCAA aminotransferase: hovedkilde til glutamat intracerebralt -> **kramper**
- Kofaktor for **glutamat decarboksylase1 (GAD1, glu->GABA)** og **GABA transaminase** -> endret neuronal eksitabilitet -> **kramper**
- Kofaktor for **AADC** -> redusert dopaminproduksjon -> **dystoni**
- Kofaktor for L-serine racemase -> får ikke dannet D-serin, som er viktig for neuronal migrasjon og neurotransmisjon via NMDA-reseptorer -> fokal kortikal dysplasi/ forsinket utvikling
- Kofaktor for komponent i glysin cleavage system: økt CSF-glysin

- Enkelte avvik kan ses på «vanlige» metabolske prøver



B6-vitamer → aktiv kofaktor



TARM: PLP → PL PMP → PM PNP → PN
 Hydrolysering ved intestinal fosforylase (T1 ukjent)

LEVER: PL → PLP PM → PMP PN → PNP
 Refosforylering ved pyridoxal kinase
 PMP og PNP → PLP ved PNPO
 Overskudd omdannes til pyridoksinsyre → urin

Eksport fra lever PLP bundet til albumin

BBB: Defosforylering PLP → PL ved ALP
 ALP er bundet til BBB ved glycofosfatidylinositol (GPI) anker
 PL fascilitert diffusjon over BBB

NEVRONER/ GLIACELLER: Refosforylering
 Stor andel av total-PLP finnes i CSF (38%, trapping)
 Salvage: Brukt PLP gjenvinnes fra PMP til PLP ved PNPO



Kasuistikk 3 neonatale kramper

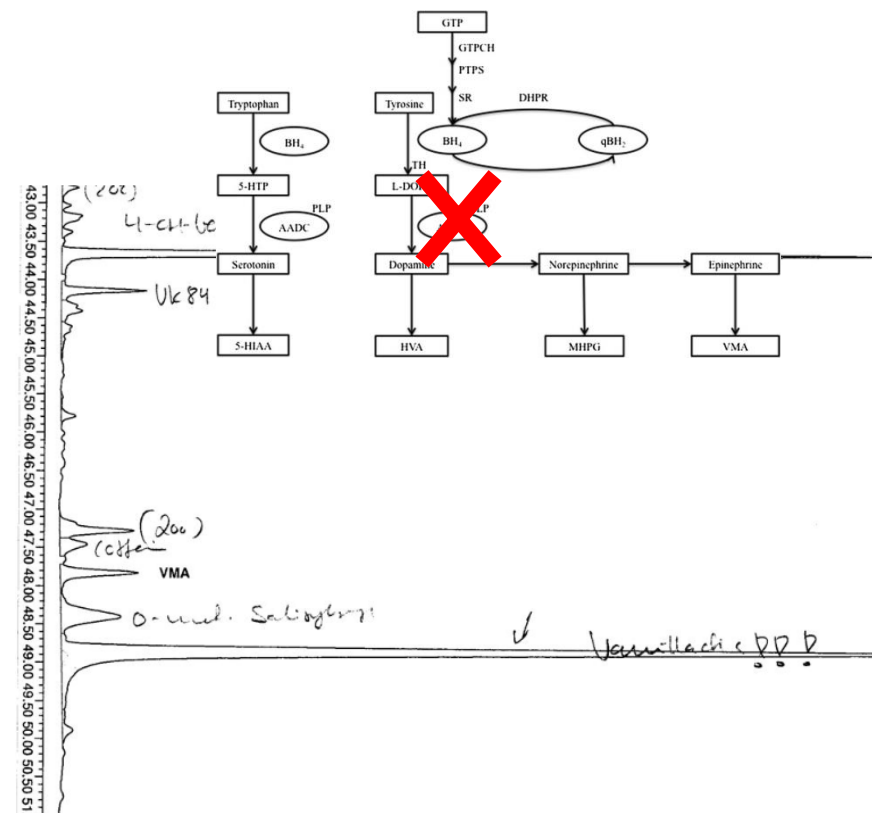
Fjerde barn av beslektede foreldre, født i uke 30+4
Krampesuspekterte bevegelser fra 8 timers alder
EEG: burst suppression

Oppstart antiepileptisk behandling med forbigående effekt

Dag 2: 100 mg pyridoksin iv, i tillegg til oppstart av andre medikamenter

Krampefri, men fremdeles encefalopatisk og med avvikende EEG

Senere flere krampesuspekterte episoder uten korrelat på EEG
Økende transaminaser (pyridoksalfosfat)



Utredning av pyridoksinavhengig epilepsi


Received: 14 August 2020 | Revised: 21 October 2020 | Accepted: 13 November 2020

DOI: 10.1002/jimd.12332

ORIGINAL ARTICLE



Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency

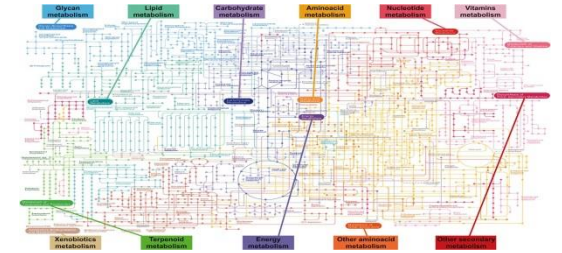
Curtis R. Coughlin II¹  | Laura A. Tseng² | Jose E. Abdenur³ | Catherine Ashmore⁴ | François Boemer⁵ | Levinus A. Bok⁶ | Monica Boyer³ | Daniela Buhas⁷ | Peter T. Clayton⁸ | Anibh Das⁹ | Hanka Dekker¹⁰ | Athanasios Evangeliou¹¹ | François Feillet^{12,13} | Emma J. Footitt¹⁴ | Sidney M. Gospe Jr^{15,16} | Hans Hartmann⁹ | Majdi Kara¹⁷ | Erle Kristensen¹⁸ | Joy Lee¹⁹ | Rina Lilje²⁰ | Nicola Longo²¹ | Roelineke J. Luning²² | Philippa Mills⁸ | Maria T. Papadopoulou¹¹ | Phillip L. Pearl²³ | Flavia Piazzon²⁴ | Barbara Plecko²⁵ | Arushi G. Saini²⁶ | Saikat Santra⁴ | Damayanti R. Sjarif²⁷ | Sylvia Stockler-Ipsiroglu²⁸ | Pasquale Striano^{29,30} | Johan L.K. Van Hove¹ | Nanda M. Verhoeven-Duif³¹ | Frits A. Wijburg² | Sameer M. Zuberi³² | Clara D.M. van Karnebeek^{2,33}

3.3 | Diagnostic investigations

Statement 5 All individuals with an unexplained seizure disorder should be tested for PDE-ALDH7A1



Utredning av pyridoksinavhengig epilepsi

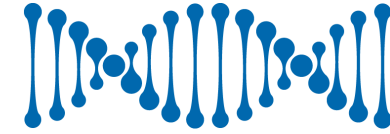


ALDH7A1
PNPO
PLPBP
ALDH4A1
ALPL
GPI-defekter (Mabry =
PIGV, PIGO, PGAP2, PGAP3,
PIGW, PIGY)

- P/CSF aminosyrer OUS
- Urin met. screening
- AASA, P6C, pipecolic:
Amsterdam/ Heidelberg

Fra 2021:
Metabolsk lab OUS
tilbyr analyse av **6-oxo-PIP** og **2-OPP**,
markører for ALDH7A1-defekt

Metabolsk genpanel, AMG OUS



Metabolsk genpanel:

[Metabolsk - TRIO](#)

[Metabolsk - UNO](#)

[Glykogenoser](#)

[Glykosyleringsdefekter](#)

[Hyperammonemi](#)

[Lysosomale sykdommer](#)

[Mitokondriesykdommer](#)

[Nevrotransmittersykdommer](#)

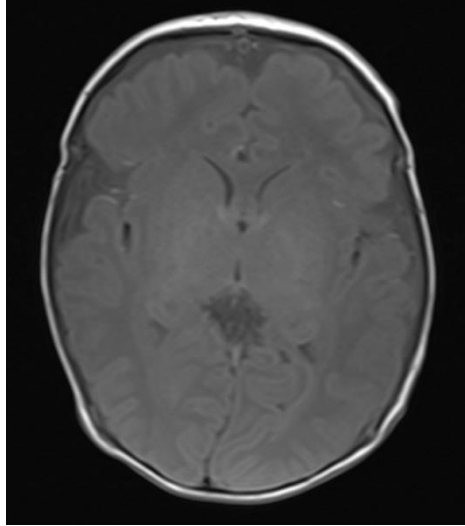
[Peroksisomale sykdommer](#)

De fleste
mitokondriesykdommer er
arvet ved defekter i
kjerne-DNA

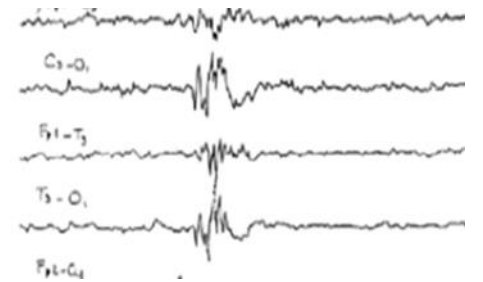


www.genetikkportalen.no

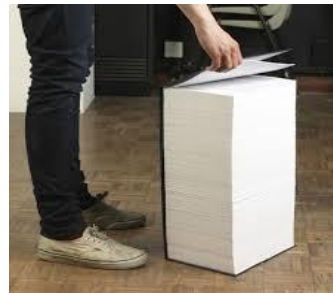
Utfordrende variasjoner



25-30% debuterer etter nyfødtp perioden
30% fødselsasfyksi
Encefalopati
Hypoglykemi
Laktacidose/ metabolsk acidose
Hyperalert, irritabilitet, søvnvansker
Hypotoni, hypertoni
Noen partiell respons på antiepileptika
Multiple krampetyper



50% har avvikende MR
Tynn corpus callosum
Økt signal periventrikulært
Store ventrikler
Kortikal dysplasi
Mesial temporal sklerose
Blødninger



EEG

Variabelt EEG mønster:
Burst suppression vanlig
Hos noen rask respons,
Hos andre dager/ uker før
normalisering.

Utvidet fenotypisk spektrum ALDH7A1



- Normalt utviklet kvinne med debut epilepsi ved 17 års alder (sporadiske GTK-anfall)
- Partiell behandlingsrespons med levetiracetam
- Født to barn som døde med intraktable kramper i nyfødtp perioden
- Barn nr tre debuterte med kramper første levedøgn. Effekt av pyridoksin. Utredning viste sammensatt heterozygoti i *ALDH7A1*
- Bærertesting av mor: homozygoti for den vanligste varianten i *ALDH7A1* (c.1279G > C; p.Glu427Gln) Full behandlingseffekt av pyridoksin
- Fjerde graviditet: behandlet med pyridoksin: uaffisert barn



Forsinket utvikling - prognose

- Ca 75% forsinket utvikling uavhengig av tidlig oppstart med pyridoksin og god krampekontroll
- Basura et al 2009: Blant 46 pasienter ble 8 karakterisert som normale, 16 alvorlig forsinket utvikling, resten variabel grad av forsinket utvikling/ behov for spesiell tilrettelegging (foreldrerapportering/ vurdering ved lege)
- Trippelterapi (pyridoksin + lysinrestriksjon + argininforsterkning) lovende mtp psykomotorisk utvikling og anfallskontroll, men kun små observasjonsstudier så langt



Oppsummert pyridoksinavhengig epilepsi

- ALDH7A1-defekt vanligste årsak
- Epileptisk encefalopati vanligvis med debut i nyfødtp perioden
- Debut opp mot 17 års alder er rapportert
- 75% psykomotorisk forsinket
- Bredt klinisk bilde med ulik anfallssemiologi, EEG-funn, MR caputforandringer

- Bør utredes hos alle med uavklart epilepsi, spesielt hvis vanskelig behandlbar
- Effekt av pyridoksin er ikke alltid umiddelbar. Hvis mistanke, fortsett behandling til genetisk/ biokjemisk avklart
- Metabolsk lab RH analyserer markører på ALDH7A1-defekt i alle materialer

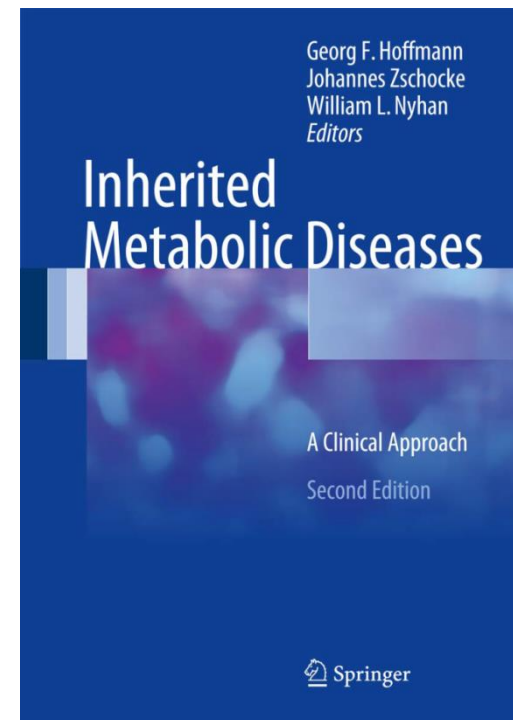
Pyridoxine dependent epilepsy in Norway

- Studie med utspring i Trondheim, prof. Eylert Brodtkorb
- Ønsker å identifisere norske PDE-pasienter i alle aldre
- Gjennomgang av data fra journaler og EEG-registreringer for å kartlegge fenotypisk spektrum og behandling som kan bidra til å belyse prognose
- Utforske balansen mellom effekt og mulige bivirkninger av anbefalt behandling
- Funnene skal sammenfattes i en retrospektiv beskrivende studie.
- Brev sendt ut til klinikere over hele Norge: nevrologiske avdelinger, barneavdelinger, habiliteringsavdelinger, andre behandlende leger, Norsk Epilepsiselskap, Norsk barnenevrologisk forening.

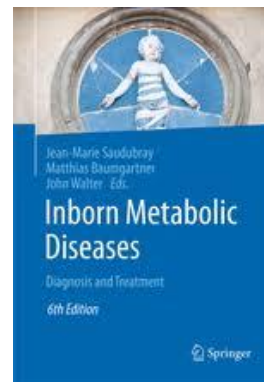
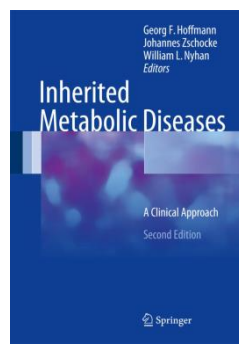
- Kontakt: eylert.brodtkorb@ntnu.no

Anbefalt litteratur

- Coughlin II, Tseng, Abdenur et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2020;1-15.
- Almannai, El-Hattab. Inborn errors of metabolism with seizures. Defects of glycine and serine metabolism and cofactor-related disorders. *Pediatr Clin N Am* 65. 2018;279-299.
- Wilson, Plecko, Mills, Clayton. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;1-18
- Vestergaard Jensen; Udredning af krampeanfald i neonatalperioden; *Ugeskr læger* 2018
- Rahman; Inborn errors of metabolism causing epilepsy; *Dev Med and Child Neurology* 2012



Nyttige ressurser



- Metabolske akuttmedikamenter: Blandekort www.legemidlertilbarn.no
- **E-læringskurs: Når mistenke medfødt stoffskiftesykdom** www.sjelden.no
- **E-læringskurs: SOS-regime** www.sjelden.no
- Akuttveileder og Generell veileder: Oppdatert kapittel om metabolske sykdommer 2018
- Nyfødteveileder UNN: Oppdatert kap. metabolske sykdommer

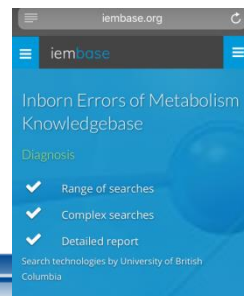
Vademecum-Metabolicum
(gratis Appstore)



Treatable-ID (Appstore)



www.iembase.org



[MetabERN:](http://metab.ern-net.eu/)
<http://metab.ern-net.eu/>

