

Retningslinjer for oppstart behandling av Meget langkjedet acyl-CoA-dehydrogenasedefekt (VLCAD) 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, CK, laktat, elektrolytter, ASAT/ALAT, kreatinin, albumin, INR, bilirubin, ammoniakk, frie fettsyrer, 3-OH butyrat, urinstix (ketoner?). Ny filterpapirblodprøve merket "gjentatt screening" sendes Nyfødtscreeningen OUS RH

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

Plasma acylkarnitiner, 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 (og med normal CK og transaminaser)

- Fortsette morsmelk/ morsmelkserstatning hver 3. time (unngå faste) inntil avklaring av diagnose.

Symptomatisk nyfødt (slapphet, hypoglykemi, encefalopati, forhøyet CK)

- Stopp morsmelk/morsmelkserstatning initialt (mor må pumpe seg!)
- Start SOS regime med glukosepolymer po (Energy Resource 10g/100ml, 150-200ml/kg =60-80kcal/kg) evt. på sonde.
- Hvis alvorlig syk og eller/manglende respons: Start iv, 3 deler Pedamix, 1 del glukose 20% (blir 15% glukose med aminosyrer, gir ~55kcal/100ml, ca 1.4g protein/100ml).Tilstreb 100-120kcal/kg/døgn.
- Etter hvert overgang til full ernæring med Monogen (morsmelkserstatning basert på MCT fett)
- Ligge på skop. Obs hjerteaffeksjon (kardiomyopati og rytmeforstyrrelser)

Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av Meget langkjedet acyl-CoA-dehydrogenasedefekt (VLCAD) med utgangspunkt i et positivt screeningfunn.

Stikkord: Very- Long Chain Dehydrogenase Deficiency (VLCAD)

<http://omim.org/>

Sykdomsgruppe: Defekt i nedbrytning av langkjedede fettsyrer.

Screeningfunn

Filterpapirblodprøve (48-72 timer etter fødsel) analysert ved tandem massespektrometri viser forhøyede nivåer av acylcarnitin C14:1

Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden Meget langkjedet acyl-CoA dehydrogenasedefekt 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 arvearv

- Incidens: Angitt 1:30.000- 1:75.000
- Autosomt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese

- VLCAD skyldes en defekt i meget langkjedet acyl-CoA-dehydrogenase (Very Long-Chain Acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD) som katalyserer det første trinnet i beta-oksidasjon av C14-C20 fettsyrer. Manglende nedbrytning av langkjedede fettsyrer gir energisvikt og opphopning av toksiske intermediater (blant annet acylcarnitiner) og organiske syrer. Langkjedede fettsyrer er spesielt viktig energikilde for hjerte og skjelettmuskulatur, og derfor er kardiomyopati, muskelsvakhhet og rabdomyolyse en del av symptombildet under faste/katabole situasjoner.
- Genet for VLCAD *ACADVL* er lokalisert til kromosom 17p og har 20 exoner. Det er funnet mer enn 80 mutasjoner distribuert over hele genet.

Sykehistorie og forløp

- Defekter i langkjedede fettsyreoksidasjoner presenterer seg på hovedsakelig 3 måter; Den mest alvorlige formen (omlag 30-50 %) av barn med feil i forbrenningen av langkjedet fett blir svært syke allerede første leveuke med kardiomyopati og rytmeforstyrrelser eller hypoketotisk hypoglykemi (dvs. lavt blodsukker uten den normale kompensatoriske økningen i ketonlegemer) eller som leverencefalopati. Akutte metabolske kriser ledsages av svært forhøyet CK da opphopning av toksiske acyl carnitiner er skadelig for muskelceller.
- VLCAD kan også presenteres senere i første leveår med allmensymptomer og nonketotisk hypoglykemi ved faste/interkurrent infeksjon. Hepatomegali (steatose) og encefalopati (bl.a pga manglende ketonproduksjon som energikilde for hjernen og påvirkning av toksiske metabolitter) ses.
- Mildere defekter kan presenteres senere i barne og ungdom og voksen alder som muskelsvakhet/smerter eller episoder med rbdomyolyse etter faste, interkurrent infeksjon eller langvarig fysisk aktivitet.
- Erfaringen fra andre land er at flere milde VLCAD defekter har blitt oppdaget etter at nyfødtscreening er etablert. Barn med milde mutasjoner kan forbli uten symptomer ved forebyggende diett og noen trenger ikke diettrestriksjon i frisk fase, men må bruke SOS regime ved interkurrent sykdom, unngå langvarig faste og være obs i forhold til langvarig hard fysisk aktivitet. På grunn av molekylær heterogenitet er det ikke alltid mulig ved mutasjonsanalyse å predikere alvorlighetsgrad i forkant.

Bekreftelse av diagnosen

- Mønster av acyl carnitiner i plasma og organiske syrer i urinen samt forholdet frie fettsyrer/3-hydroksybutyrat. Måling av fettsyre oksidasjon i lymfocytter er en god test på om det er en reell defekt i fettsyre oksidasjonen (gjøres på MBK).
- Mutasjonsanalyse for noen gener i ACADVL genet kjøres på OUS –MBK. Sekvensering gjøres i Århus eller Amsterdam (<http://www.labgmd.nl/>). Evt spesifikk diagnose ved enzymanalyse hos professor Vanders i Amsterdam (<http://www.labgmd.nl/>), men ofte går man direkte til mutasjonsanalyse.
- 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 an 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 avhengig av skriftlig tilbakemelding med resultat av etiologisk utredning og opplysninger om iverksatt behandling. Skjema til dette formål kan lastes fra Nyfødtscreeningen nettside.

Differensialdiagnoser:

- Langkjedet 3-hydroxyl-CoA dehydrogenasemangel (LHCADD)/Trifunksjonelt protein defekt (TFP)
- Glutarsyreuri type II

Langsiktig behandling ved etablert diagnose:

- Pasientene kan ikke forbrenne langkjedet fett på normal måte. Grad av restriksjon av langkjedet fett avhenger av alvorlighetsgrad. Screeningpositive nyfødte uten symptomer (og normal CK) fortsetter med morsmelk/morsmelkerstatning hver 3. time (unngå faste) frem til diagnose. Ved diagnose VLCAD går man over til blandingen morsmelk: Monogen 1: 1 de første 4-6 mnd. Monogen er morsmelkestatning basert på mellomlangkjedet fett (MCT fett, Monogen®). Dersom barnet er syk ved screeningtidspunkt; skal barnet etter initial stabilisering med glukosepolymer/ glukose iv, starte med Monogen 100% og amming stoppes. Det er nødvendig med tilskudd av essensielle flermettede fettsyrer, ofte i form av omega 3 tran og maisolje/valnøttolje, justeres etter blodprøver. Pasientene kan dessuten ikke faste gjennom natten og må ha måltider minst hver 4. – 6. time døgnet rundt i alle fall for symptomatiske pasienter det første året (se tabell for veiledende fastetider i frisk fase).
- Det kan være nødvendig med innleggelse av gastrostomi for kontinuerlig ernæring på pumpe gjennom natten. Senere ernæring må gjøres i nøye samråd med ernæringsfysiolog med sterk reduksjon i langkjedet fett og substitusjon med MCT fett. Når barnet er eldre kan man vurdere om barnet i stedet for nattlig mat kan få sent 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). For anbefalinger vedrørende diett regimer for barn med langkjedet fettsyreoksidasjonsdefekter; se

Spiekerkoetter et al: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop; J Inherit Metab Dis (2009)32:498-505. Hos eldre barn og unge kan tilskudd av MCT fett (0.25g-0.5g MCT/kg) i forkant av fysisk aktivitet forbedre muskelsvakhet/muskelsmerter.

- Tabell 1: Veiledende maksimale fastetider i frisk fase

Maksimale fastetider hos barn med VLCAD i frisk fase.	
Nyfødt -3 mnd	3 timer dag og natt
3-6mnd	4 timer dag og natt
6-12 mnd	4timer dag, 6- (8) timer natt
1-3 år	4 timer dag, 10- (12) timer natt
4-7 år	4 timer dag, 10-(12) timer natt, sen kveldsmåltid med ukokt maisenna til kvelds

Spiekerkoetter et al, J Inherit Metab Dis 2009;32.

- **Vitaminer, kofaktorer og carnitin.** Ikke rutinemessig carnitin tilskudd ved langkjedede fettsyreoksidasjonsdefekter da økt tilgang på carnitin potensielt kan øke frigjøringen av toksiske acylkarnitiner.
- **SOS regime:** Det er stor risiko for akutte metabolske kriser ved interkurrente sykdommer, og pasientene må ha tidlig oppstart av SOS regime med glukosepolymer (for eksempel Energy Resource) ved sykdom (glukosepolymer). Hver pasient skal ha et skriftlig regime som ligger som ”kritisk informasjon” i journal og som foreldre har papirversjon av. CK (samt ASAT/ALAT) er mest følsomme parameter for metabolsk dekompenisering og for å følge behandlingsrespons. Hypoglykemi er et sent tegn på metabolsk dekompenisering. Obs mulighet for hypertrofisk cardiomyopati/arrytmier og rbdomyolyse ved akutte kriser. Tilskudd med carnitin ved metabolske kriser er kontroversielt, nåværende konsensus er å avstå fra intravenøs carnitinbehandling. Ved rbdomyolyse følges egen protokoll for dette.

Spesielle forhold som må følges opp: Barnet bør følges av kardiolog (mtp utvikling av kardiomyopati) årlig. Lengdevekst følges, nivået av essensielle fettsyrer måles årlig og tilskudd justeres. Acylkarnitiner

og CK måles jevnlig. Carnitin nivå følges 2x årlig og forsiktig tilskudd kan overveies 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 akutt sykdom. I utgangspunktet bør det skje ved lokal barneavdeling, men OUS (Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet) 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 på OUS Barnemedisinsk avdeling Rikshospitalet.

Prognose:

VLCAD omfatter en klinisk heterogen gruppe med forskjellig alvorlighetsgrad og det er fortsatt få data vedrørende langtidsprognose hos disse barna. Uten nyfødtscreening er det høy mortalitet hos dem med neonatal debut. Generelt oppdages flere pasienter med milde defekter ved nyfødtscreening; forløpige data viser at de fleste forblir asymptomatiske ved oppfølging forutsatt diettbehandling og adekvat håndtering av metabolske kriser. Noen barn fortsetter å ha episodisk rabdomyolyse til tross for forebyggende 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) <http://www.idph.state.ia.us/genetics/common/pdf/iva.pdf>
- (3) <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/isovaleric-acidemia>
- (4) Zschocke J., Hoffmann G.F., Vademecum Metabolicum, Diagnosis and Treatment of IEM. 3rd edition. ISBN 978-3-7945-2816-5.

- (5) Saudubray, van den Berghe. Inborn Metabolic Diseases. 5th Edition 2011.
- (6) Spiekerkoetter U. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop; J Inherit Metab Dis (2009)32:498-505.
- (7) Spiekerkoetter U. Update on mitochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis (2010) 33:467-468
- (8) Meldgaard A. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. J Inherit metab Dis (2010) 33:495-500
- (9) Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. J Inherit Metab Dis (2010) 33: 501-506.

