





Nasjonal kompetansetjeneste for
medfødte stoffskiftesykdommer



Forside > Avdelinger > Barne- og ungdomsklinikken > Avdeling for nyfødtscreening > Nyfødtscreening

Nyfødtscreening

Nyfødtscreeningen har nasjonal behandlingstjeneste for screening av alle nyfødte sykdommer og for oppfølging av pasienter med fenylketonuri.



Funn og og behandling av 19 medfødte
metabolske sykdommer- 330.000 screenede
nyfødte


Overlege Trine Tangeraas Nyfødtscreeningseminar 10.10.17

Viktig budskap-utvidet screening-metabolsk

- Norge er et av verdens beste land (også) på nyfødtscreening
 - Mange nye barn er funnet hvor alvorlig sykdom kan forebygges
- Screening for metabolske sykdommer:
 - Hver 4. barn har allerede utviklet symptomer på screeningtidspunktet
- Normal nyfødtscreening utelukker ikke at barnet kan ha sykdommen det screenes for!
 - Falske negative ligger i screeningens natur

Kriterier for nyfødtscreening fra 1968-

- *At det er en alvorlig sykdom*
- *At det naturlige forløpet er kjent*
- At det finnes en effektiv behandling for de alvorligste symptomene
- At behandlingen er mer effektiv jo tidligere sykdommen oppdages
- At det finnes en tilfredsstillende test som kan avsløre sykdommen med høy spesifisitet og sensitivitet (lav falsk positiv og falsk negativ rate)

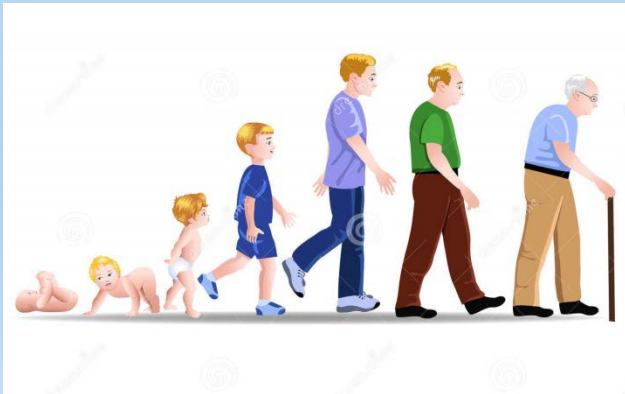


Er kriteriene fortsatt like valide 50 år senere?

Wilson - Jungner 1968 - kriterier for screening

Nyfødtscreening: Kjente utfordringer

- Noen sykdommer er svært heterogene i alvorlighetsgrad
 - Gjelder ikke bare de nye tilstandene men også PKU
- Screening finner flere milde tilfeller
- Vi kan ikke alltid forhindre morbiditet eller mortalitet ved de alvorligste utgavene av enkelte sykdommer.



Foruten PKU: 19 metabolske sykdommer

- Fettsyreoksidasjonsdefekter (9)
- Organiske acidurier og defekter i nedbrytning av aminosyrer (10)

- *Mange av disse 19 kan ubehandlet forårsake akutte «stoffskiftekriser» med hjerneskade til følge—mens andre debuterer mer snikende*

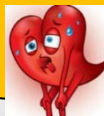


Klassifisering av metabolske sykdommer

1.
Defekt syntese eller
nedbrytning av
Store molekyler
(«storage»)

2. Tilstander som gir
Forgiftningsbilde
Langsamt eller akutt

3. Tilstander som
gir energisvikt akutt
Og/ eller kronisk



Organiske acidurier og defekter i
nedbrytning av aminosyrer (10)

Fettsyreoksidasjonsdefekter (9)

Hvilke faktorer påvirker screeningsvaret?

Forhold hos mor:

- Asymptomatisk metabolsk sykdom
- Bærertilstand for metabolsk sykdom
- Medikamenter under svangerskapet
- Vitamin B12 mangel




Den nyfødte:

- Stresset/sykt barn
- Prematur/vekstretardasjon/GA
- Intrauterin transfusjon/TPN
- Bærertilstand
- Tidspunkt for prøvetaking



Nyfødtscreeningen-utvikling 2012-2017



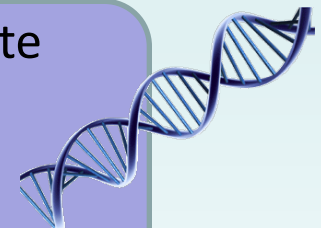
Nyfødtscreeningen		Rikshospitalet, HF	
MORS FØDSELSNUMMER		BARNETS FØDSELSDATO	
MORS FORNAVN		TIDSPUNKT	
MORS ETTERNAVN		PRØVETAKNINGSDATO	
ADRESSE 1		TIDSPUNKT	
ADRESSE 2		VENNART	
POSTNUMMER		GUTT/JENTE	
POSTSTED		FØDSELSVEKT	
TELEFON / MOBIL		FLER-FØDSEL	
REKVIRENTKODE		TPN	
PRØVETAKER		TRANS-FUNDERT	
KOMMENTAR		FØDSTED / ADRESSE	

1. Første test (1.tier) i er biokjemisk (aminosyrer, acylkarnitiner, hormoner) gjøres på alle

2. Andre test og 3. test (2-3.tier) er også biokjemisk gjøres på noen få som har avvikende svar på 1.test-for å forhindre falske positive

3. Test: Økende bruk av genetikk til å bekrefte/avkrefte mistanke etter biokjemisk screening:
Bare for cystisk fibrose gjøres 2400 gentester/år

Region 4-sykdomsprofil

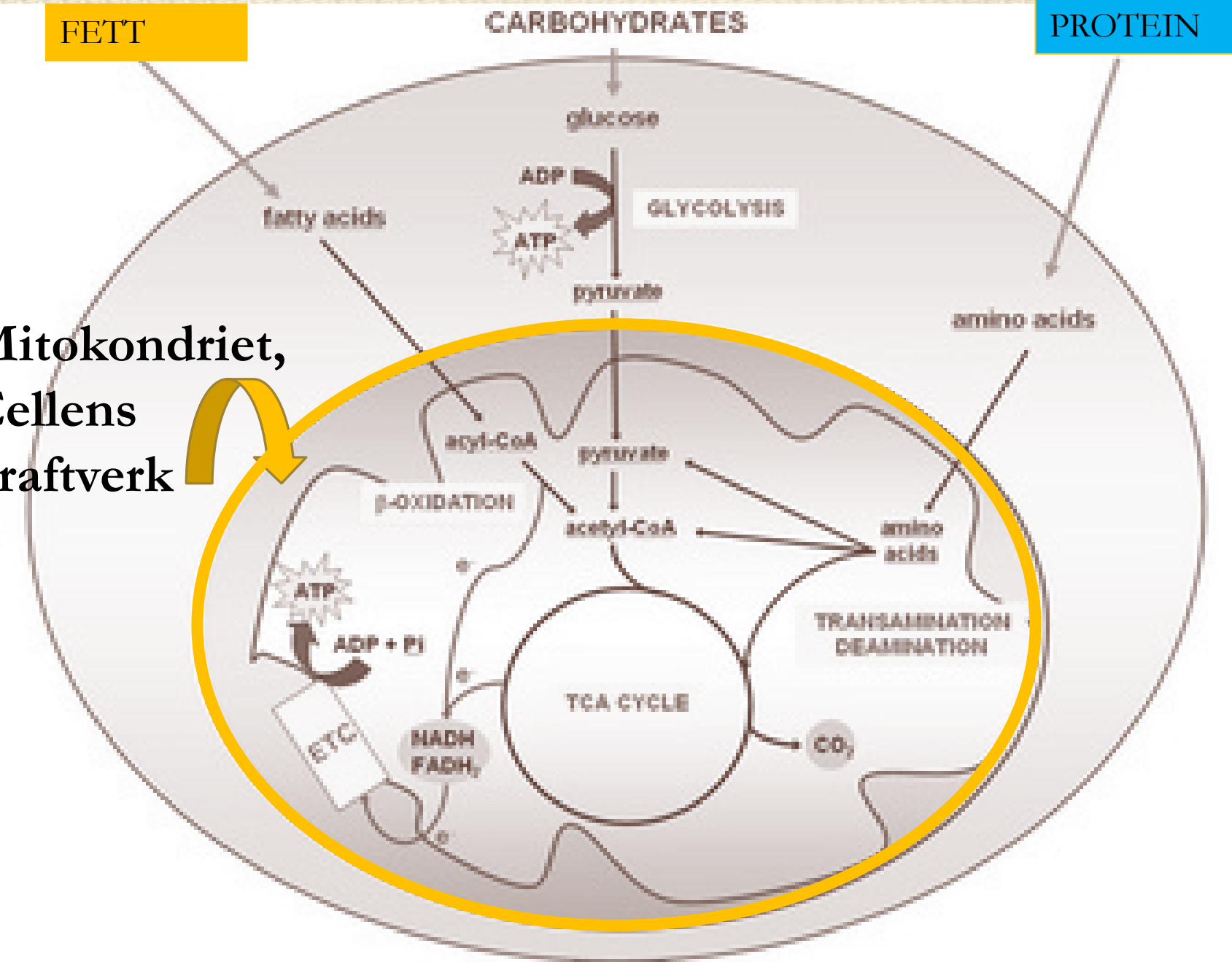


FETT

CARBOHYDRATES

PROTEIN

Mitokondriet,
Cellens
kraftverk

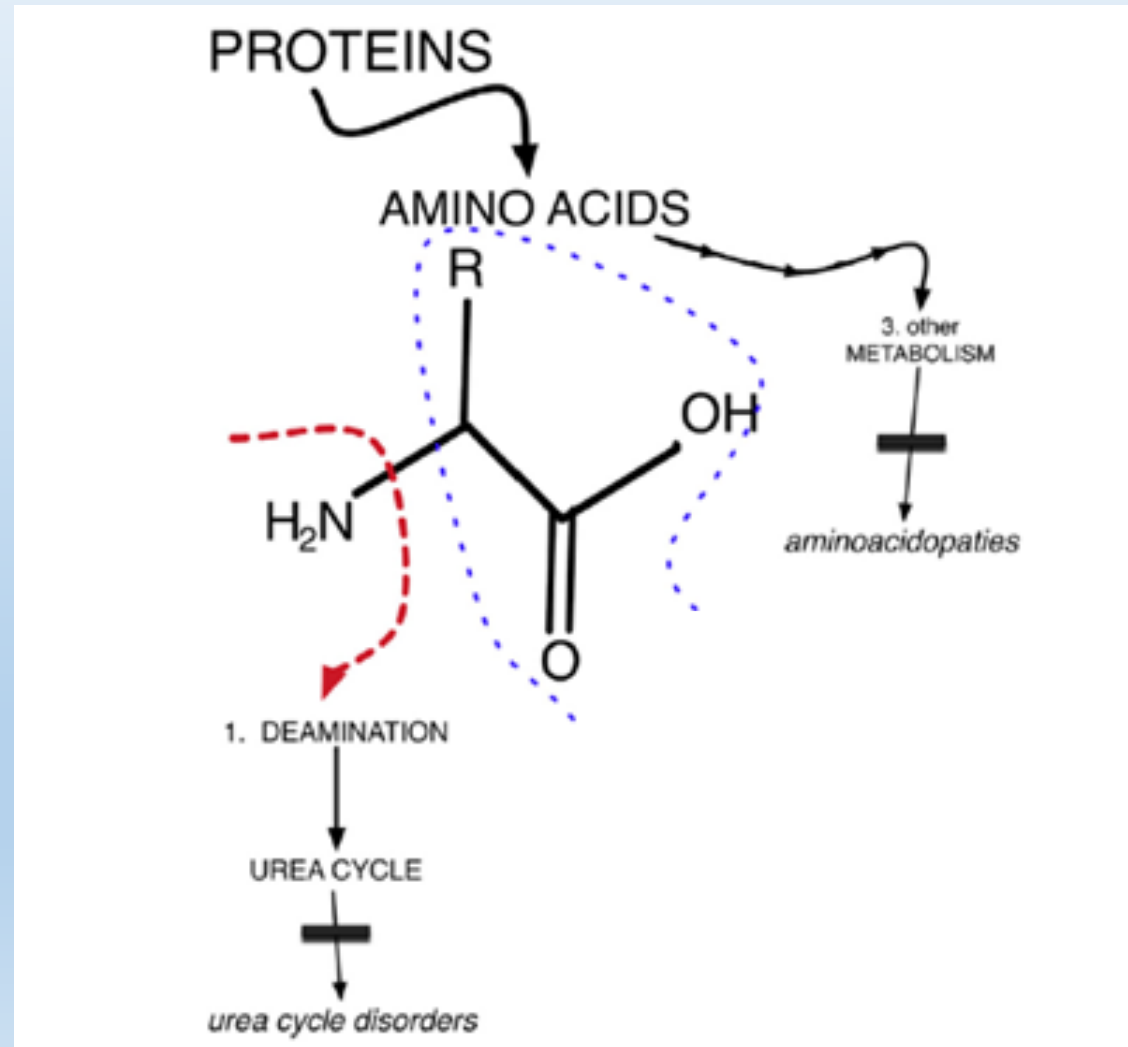


Modell for metabolske sykdommer som kan gi stoffskiftekrise:
Demningen er tett og lite/intet vann går gjennom
Dersom vannet ikke reguleres hopper det opp og går over sine bredder.
Vannet kan ta andre veier ovenfor blokkaden som lager skade

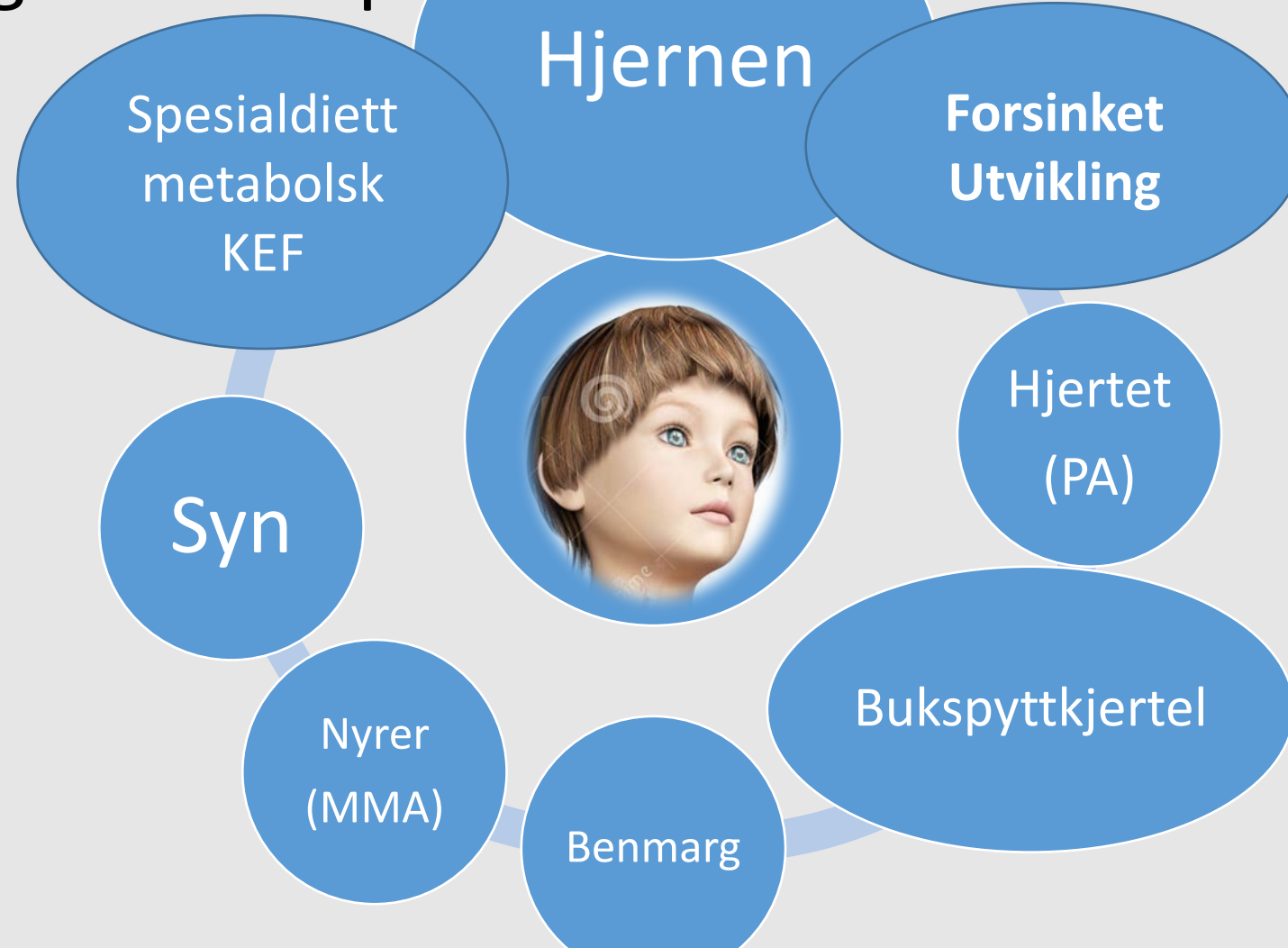


En tett demning medfører at det blir tørt etter blokket—viktige stoffskifteprodukter dannes ikke... for eksempel kan det bli mangel på energirike produkter og gjør at kroppen får en energikrise

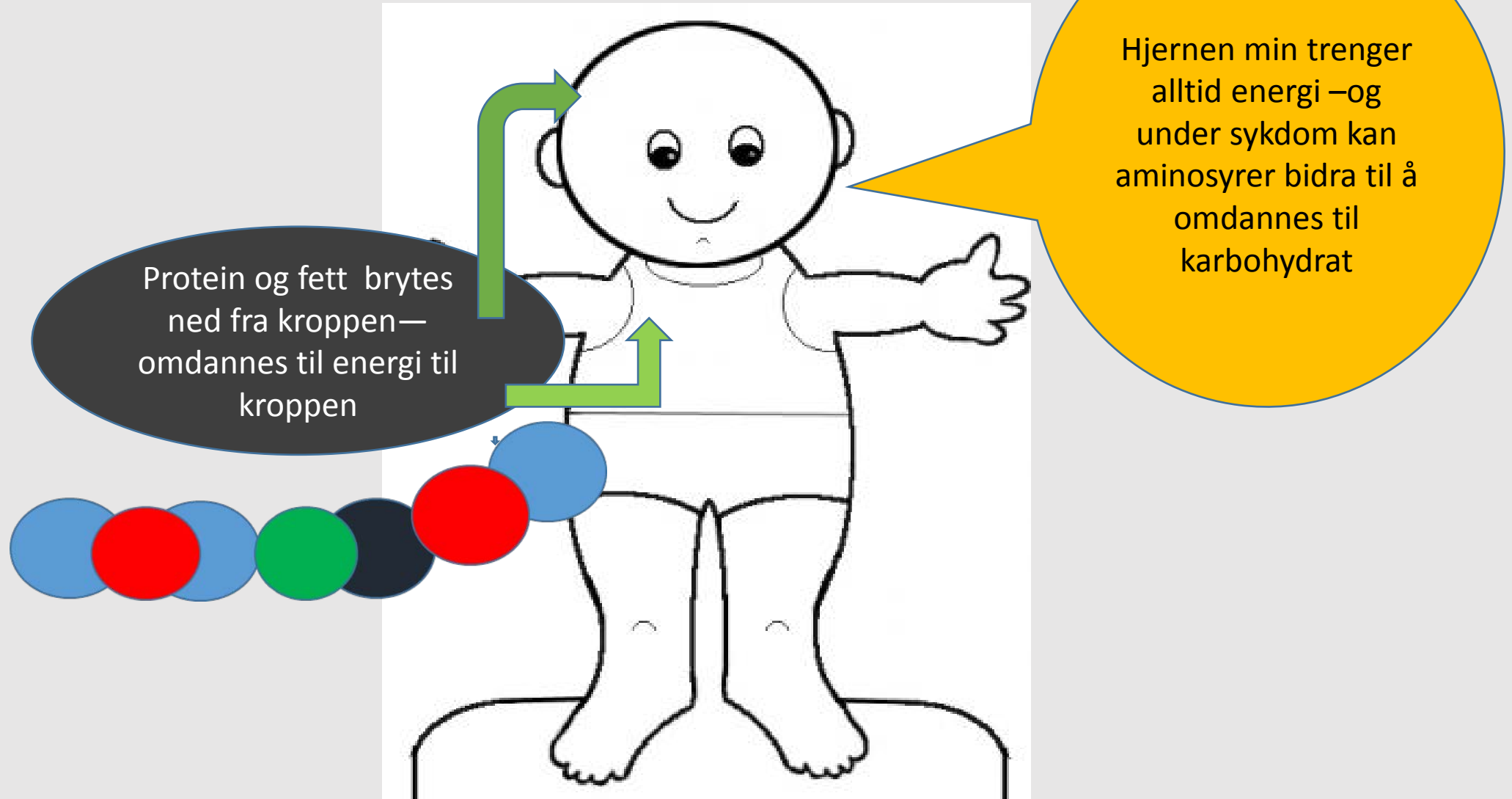
Organiske acidurier



Nyfødtscreeningen er et program:
Flere av sykdommene kan ramme mange organer-krever
oppfølging av flere spesialiteter.



Hva skjer i kroppen om man faster eller er syk og ikke spiser?
Jo da bruker man lageret sitt av fett **og protein** !



Protein og fett brytes ned fra kroppen— omdannes til energi til kroppen

Hjernen min trenger alltid energi –og under sykdom kan aminosyrer bidra til å omdannes til karbohydrat

Hva skjedde i kroppen da han ble syk?

Jo han orket ikke die (blir katabol) og kroppen bryter ned eget protein (og fett) for å supplere med energi

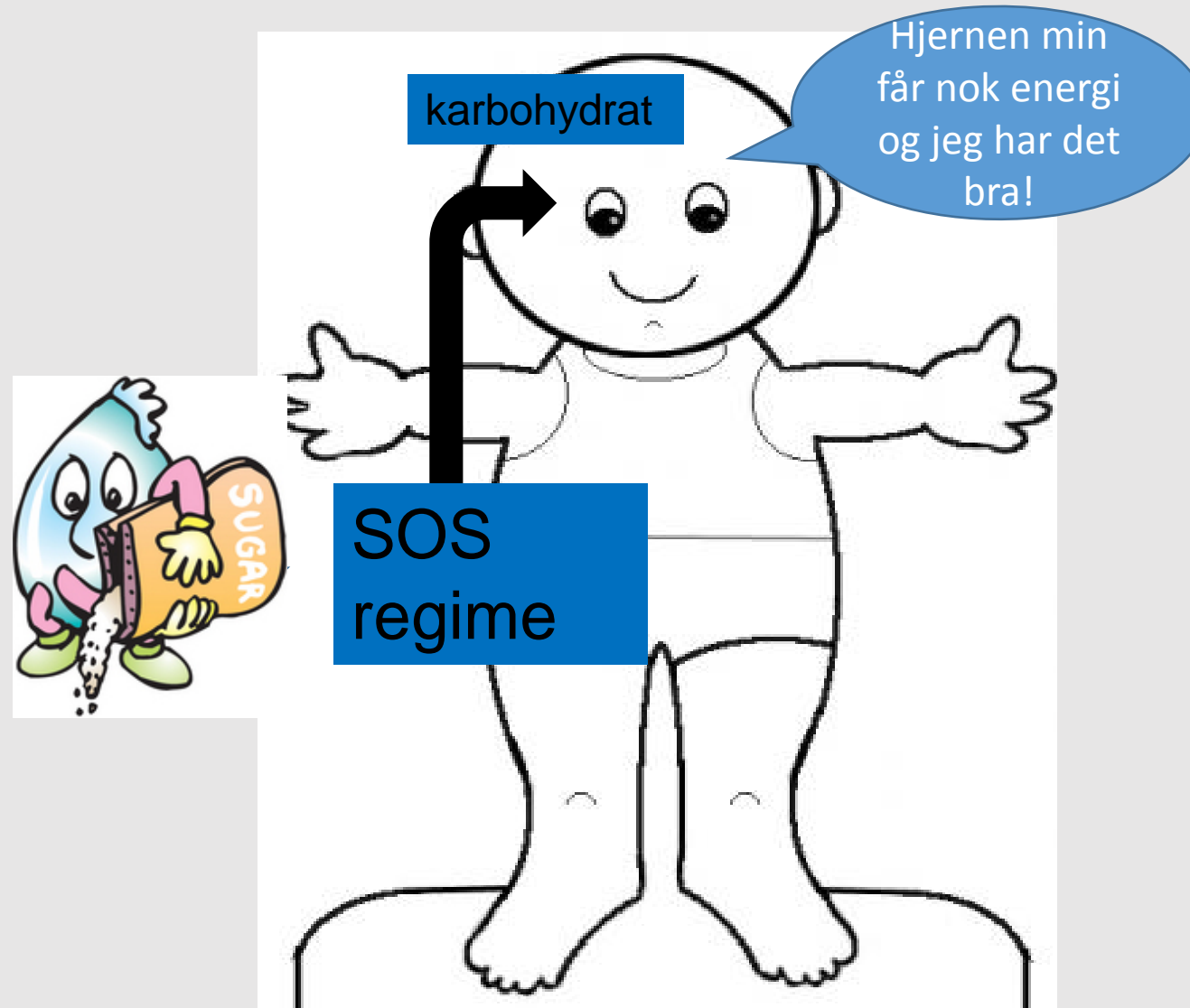


Hjernen og kroppen lider- dannes syrer i kroppen som gjør barnet kvalm. Noen blir slappe, ustø og i verste fall går i koma hvis ikke behandles

Når jeg er syk må jeg midlertidig stoppe inntak av det jeg kan bli syk av (protein)

Enkelte aminosyrer kan ikke omsettes og i stedet hopper toksiske biprodukter opp

Hvis unngår å faste for lenge og ved feber gir SOS regime, så slipper kroppen å bryte ned på proteinet sitt

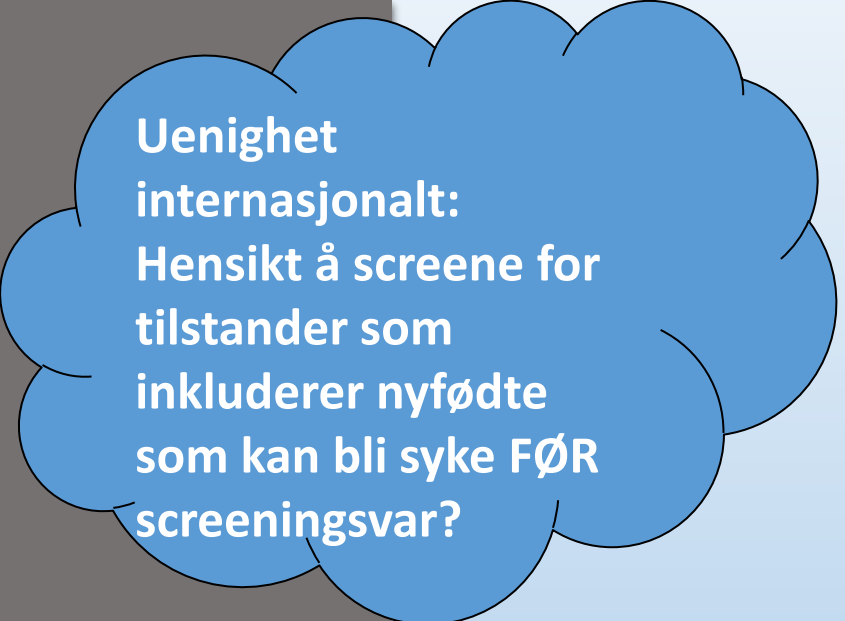


Tilstander – Utvidet Nyfødtscreening

7 Organiske acidurier

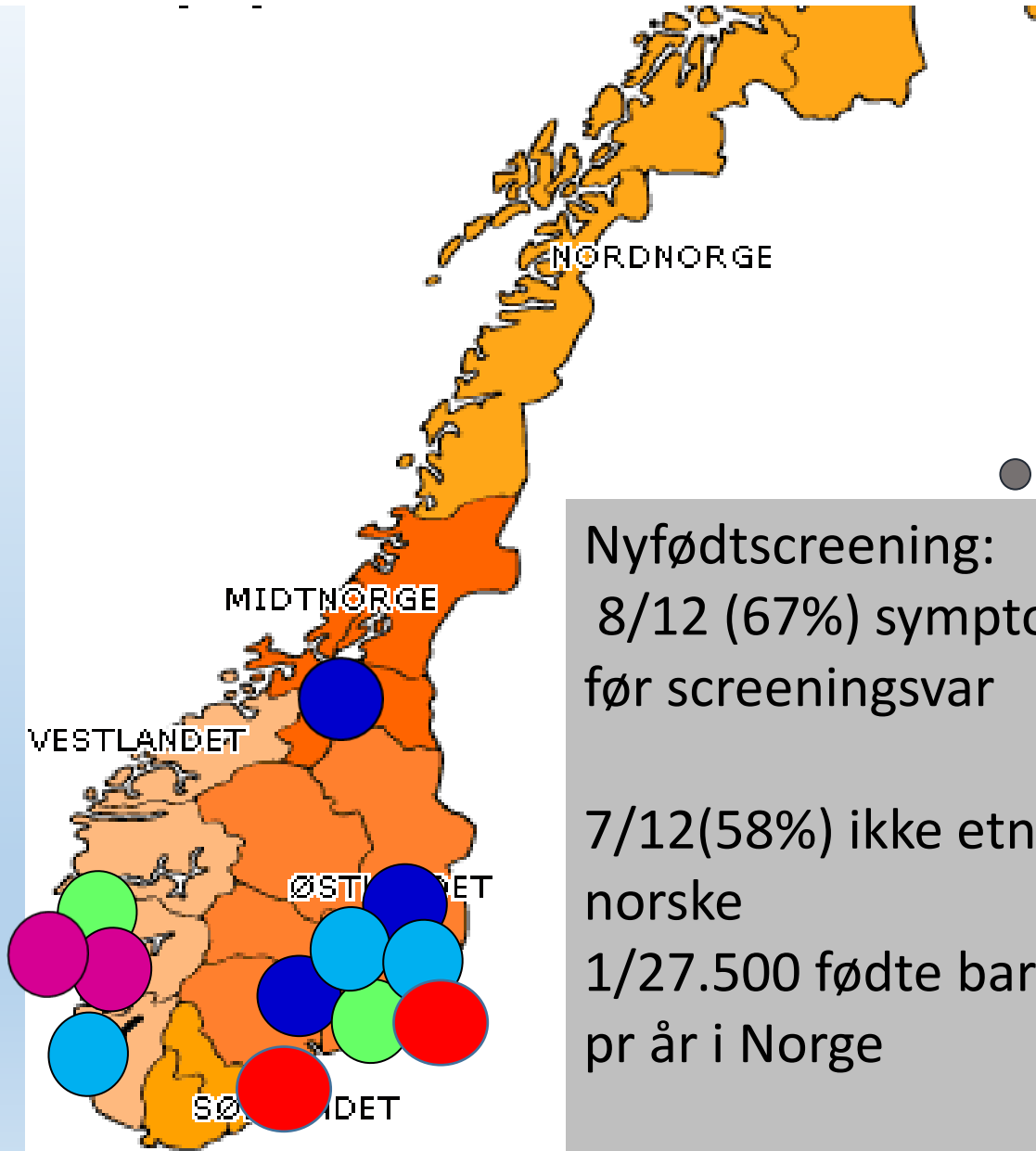
- Propionsyreemi (PA)
- **Metylmalonsyreemi (MMA)**
- Isovaleriansyreemi (IVA)
- Holokarboksyylase syntasedefekt (HCS/MCD)
- Biotinidasedefekt (BIOT)
- Beta-ketothiolasedefekt (BKT)
- Glutarsyreuri type 1 (GA1)

- Symptomdebut fra tidlig (første leveuke) til senere spedbarn og barnealder
- Kort deteksjons- og responstid
- Flere dør raskt hvis ubehandlet



Uenighet
internasjonalt:
Hensikt å screene for
tilstander som
inkluderer nyfødte
som kan bli syke FØR
screeningsvar?

Organiske acidurier: 330.000 screenede barn



Nyfødtscreening:
8/12 (67%) symptomer
før screeningsvar

7/12 (58%) ikke etnisk
norske

1/27.500 fødte barn, dvs 2
pr år i Norge

Svar: De debuterer uansett
og drar fordel av rask
diagnose, oversikt i Norge og
nyfødtscreeningprogram ->
bedre oppfølging

●	Metylmalonsyreemi
●	Propionsyreemi
●	Isovaleriansyreemi
●	Glutarsyreuri type 1
●	Maple Syrup Urine Disease

9 Fettsyreoksidasjonsdefekter: Finner 1:11.000 screenede barn

9 Fettsyreoksidasjonsdefekter

- Mellomkjedet acyl-CoA-dehydrogenasedefekt (MCAD)
- Langkjedet 3-hydroksyacyl-CoA-dehydrogenasedefekt (LCHAD)
- Trifunksjonelt proteinddefekt (TFP)
- Meget langkjedet acyl-CoA-dehydrogenasedefekt (VLCAD)
- Karnitin-transporterdefekt (CTD)
- Karnitin-palmitoyltransferase I-defekt (CPT IA)
- Karnitin-palmitoyltransferase II-defekt (CPT II)
- Karnitin acylkarnitin-translokasedefekt (CACT)
- Glutarsyreuri type 2 (GA2)

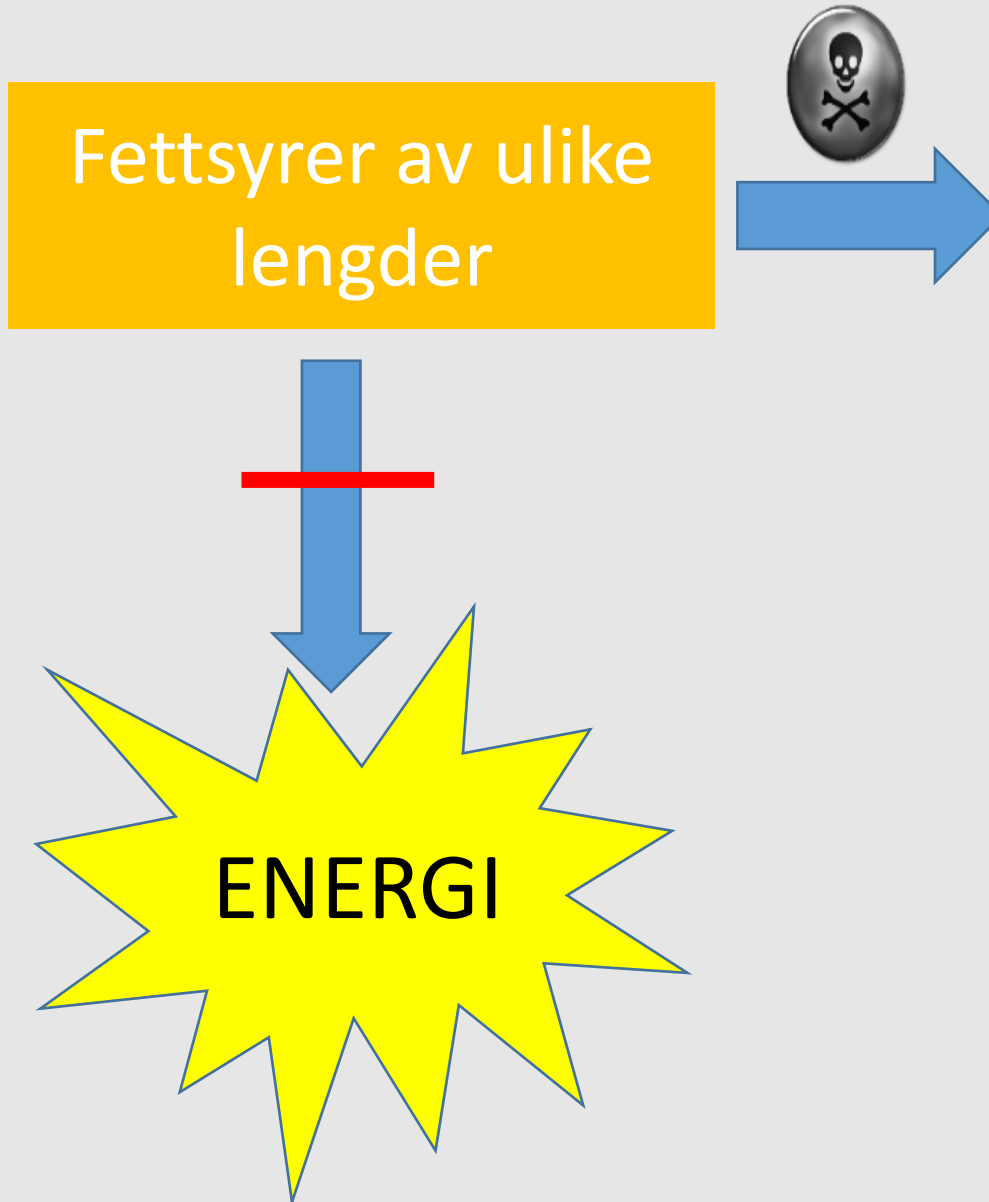
MCADD;
Antatt å finne 5-6 i året
(1/10.000)

Funnet totalt 28
barn med ulike
fettsyrefeil Totalt
ca 1:11.000

Fettssyreoksidasjonsdefekter

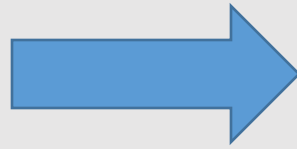
Fett er en svært viktig energikilde for kroppen under faste. Dersom fettsyrer ikke kan omsettes, hoper de opp og blir giftige. I tillegg blir ikke fett omdannet til livsviktig energi for kroppens organer (særlig hjernen, hjerte og muskler) som dermed lider av energikrise.

Barna blir sløve og slappe!



Hva er MCADD

- Medium
- Chain
- Acyl
- CoA
- Dehydrogenase
- Deficiency



- Personer med MCADD redusert/manglende evne til å omsette mellomkjedede fettsyrer C6-C12 *under faste og sykdom*
- *Sykdommen rammer lever: Nonketotisk hypoglykemi*
- *Sekundær encefalopati*

MCADD: Screeningfunn
-40% ikke etnisk norske

Før nyfødtscreening Norge estimat fra klinisk presentasjon: 1:98.000 med MCADD

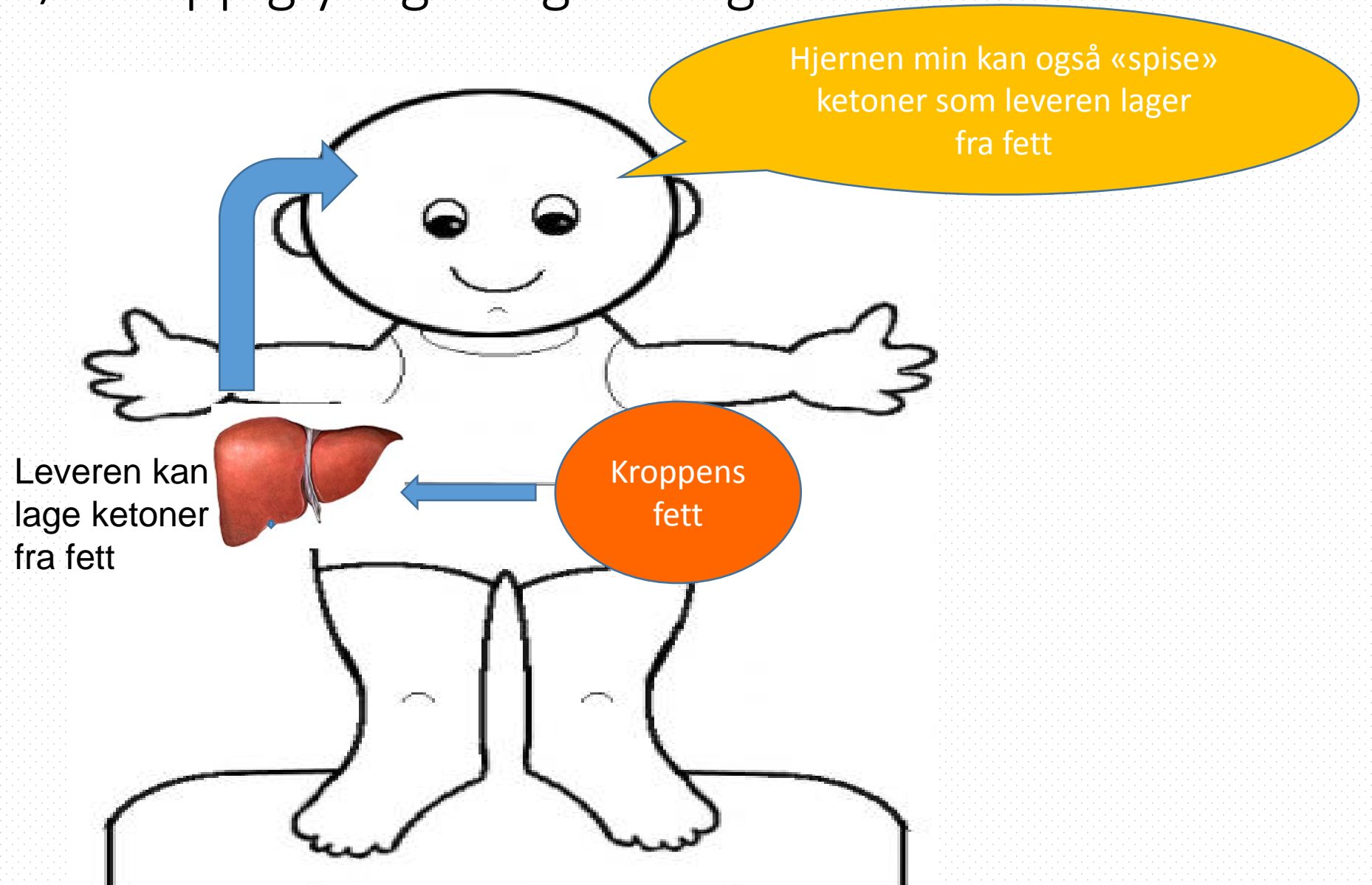
Norge 1/25.000

Sverige 1/16.000

Danmark 1/8.900

*Lund A, Molecular Genetics and Metabolism 2011

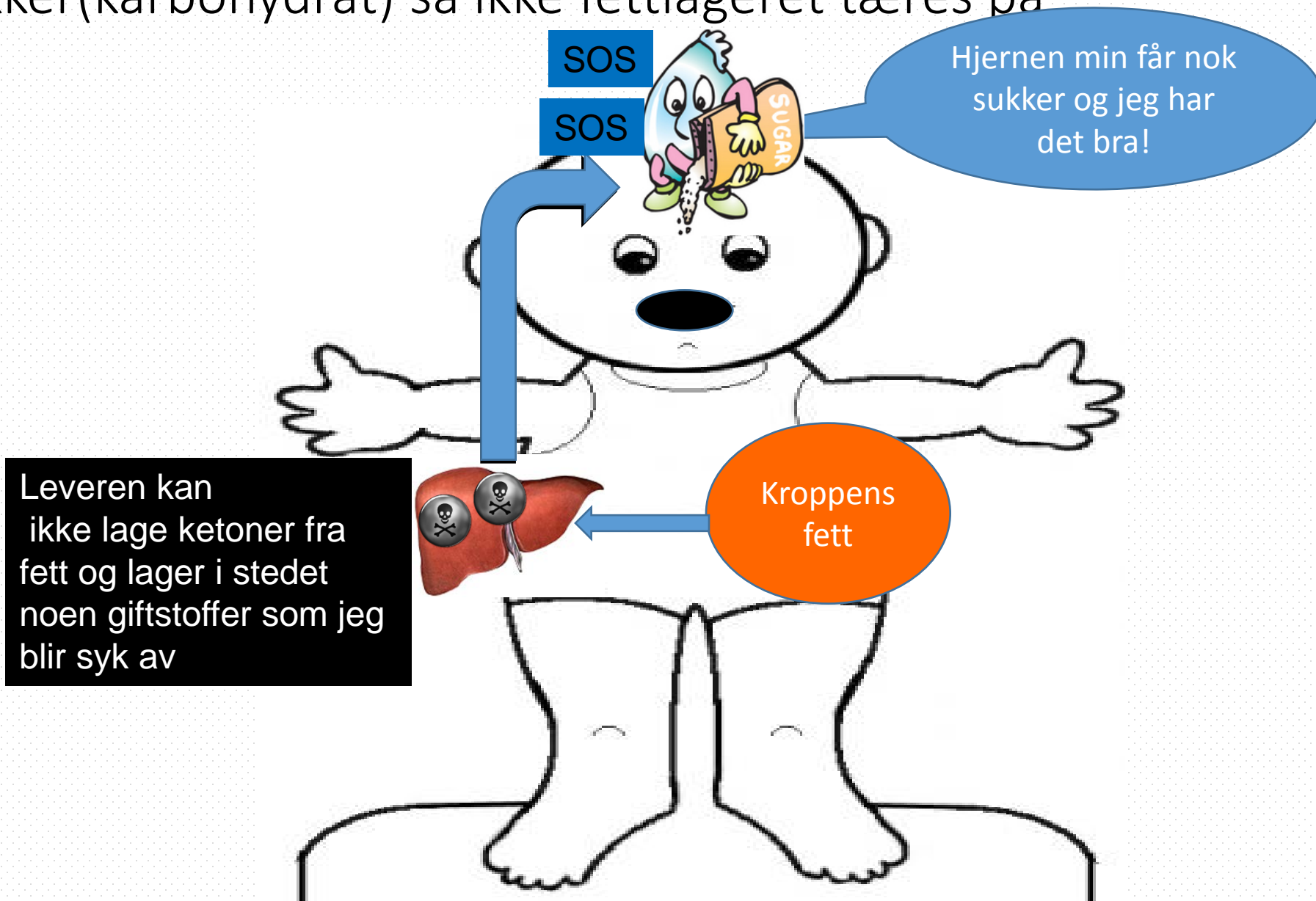
Hva skjer i kroppen om man ikke spiser på lenge? Jo da bruker man først opp glykogenlageret og deretter forbrennes fett !



Hva skjer i kroppen om man har fettforbrenningsfeil og må tære på sine fettreserver



Barn med fettsyrefeil må alltid ha nok tilgang på sukker(karbohydrat) så ikke fettlageret tæres på



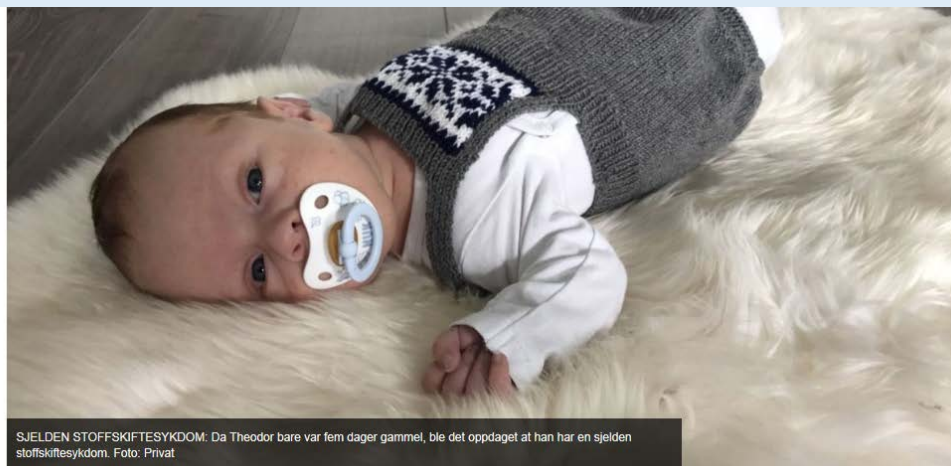


KK reportasje 1.sept 2017, Theodor har en defekt i omsetningen av langkjedet fett

Eksempel på når nyfødtscreening er på sitt beste:

Tilstanden er oppdaget før barnet har fått en metabolsk krise.

Behandling kan minske risiko for hjerneskade ved fremtidige metabolske kriser



Nyfødtscreening:



Mamma
en dag siden

Sjelden sykdom gjør at Theodor (2 mnd) må mates hver tredje time – døgnet rundt

Del

Foreldrene takker nyfødtscreeningen for at sykdommen ble oppdaget så tidlig: - Reddet trolig livet til sønnen vår.



Anette Snarby | Journalist

– Det er en veldig tøff og slitsom hverdag, da det er et stort ansvar som henger over oss, sier Martine Simensen (18).

Sammen med samboer Jan Inge Øien (28) reagerte hun med sjokk og tårer da de fikk vite at deres fem dager gamle sønn har en alvorlig og sjelden stoffskiftesykdom.

Hva er felles for sykdommene?

Alle er svært sjeldne:

Folk flest aldri har hørt om tilstanden og heller ikke de fleste i helsevesenet->økt foreldreansvar

Sykdommene har mystiske navn, foreldre opplever ofte at vanlige symptomer barnet kan utvikle(for eksempel allergi) settes i sammenheng med diagnosen

Frykt hos helsepersonell pga (naturlig nok) lite kunnskap om den enkelte diagnose

Barn med metabolske sykdommer-medisinsk oppfølging

- Skal ha kritisk informasjon i journalen og som foreldrene bærer med seg: Er et dokument som beskriver hva helsepersonell må gjøre ved tegn på/forebygge metabolsk krise
- Foreldre må overvåke barnet til enhver tid; mange må ha spesialernæring og noen må ha mat om natten ->foreldre må lære seg mye om ernæring
- Foreldre må lære hva som er symptomer og tegn på en begynnende stoffskiftekrise: En «ulempe» for barn som er funnet før de fikk symptomer er at foreldrene er svært usikre på hva symptomene er=> mye usikkerhet og bekymring
- ***Disse barna har derfor åpen retur til sykehuset, dvs ikke innom legevakt eller fastlege først!***

Nyfødtscreeningen: Vi må hele tiden evaluere oss selv

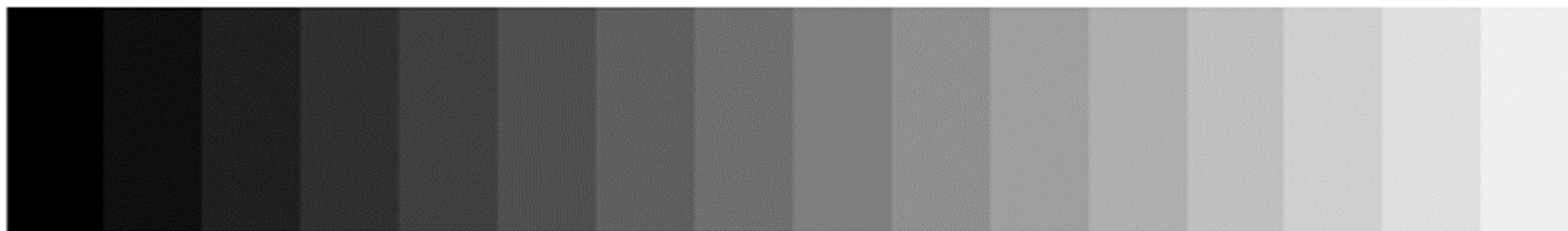
- Derfor hensiktsmessig at 2/3 fødes og følges i Helse Sørøst og følges opp av leger fra nyfødtscreeningen (ofte i samarbeid med lokalsykehus)- for å kunne følge utviklingen til barnet,behandlingsnivå, få kompetanse på tilstandene og evaluere screeningtilbudet.

Nyfødtscreening er utfordrende når vi finner flere milde enn alvorlige former av en sykdom

De milde formene kjenner vi ikke alltid det naturlige forløpet til- hvem skal behandles?

Oppfølging av milde tilstander er også ressurskrevende og krever mye trygging av foreldre

Foreldre og annet helsepersonell tilegner ofte feilaktig andre symptomer til tilstanden også ved milde tilstander



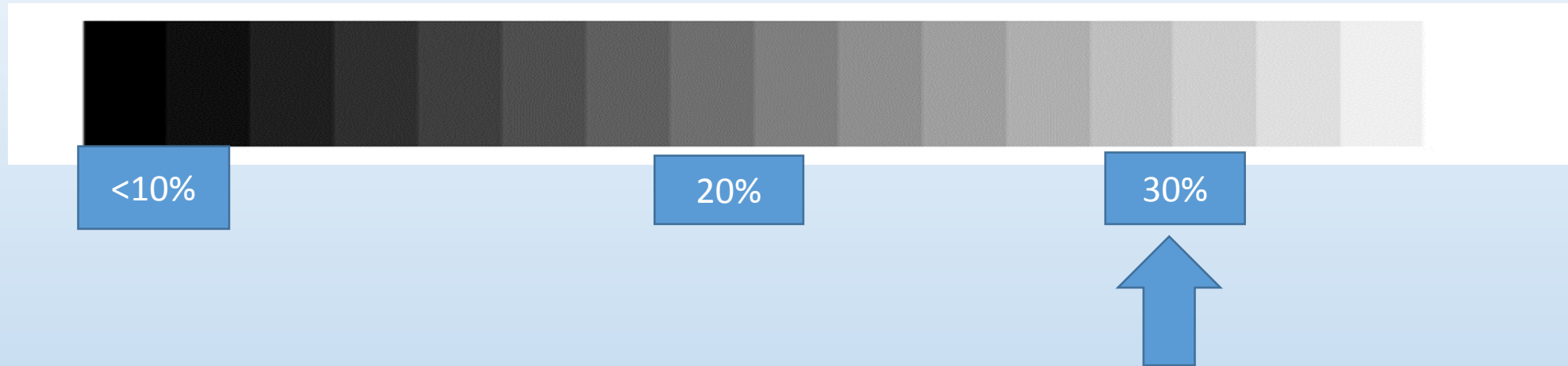
Biotinidasedefekt: Barn med denne sykdommen mangler helt eller delvis mulighet til å omsette biotin (B-vitamin) i kroppen

Symptomer på alvorlig biotinidasedefekt (<10 % restaktivitet)

- Debut fra 2 mnd-10 års alder
- Hårtap (50%), soppinfeksjoner i huden, seborroisk dermatitt-liknende utslett (50%)
- Redusert syn/blindhet, hørselstap
- Forsinket utvikling, hypotoni, kramper
- Tilførsel av daglig oral biotin (B-vitamin) sikrer normal utvikling!



Biotinidase mangel: Norge 5 år: 1/27.000, Alvorlig biotinidasedefekt 1:100.000



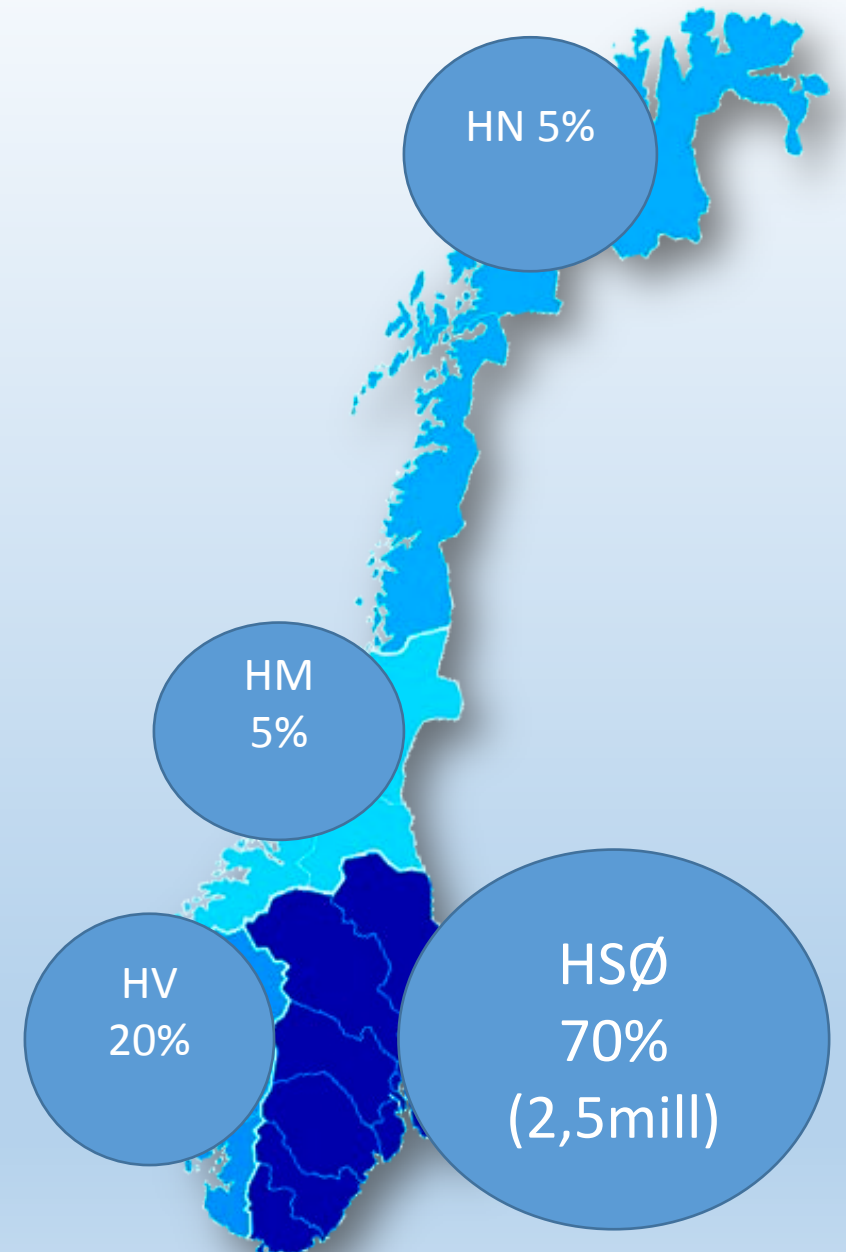
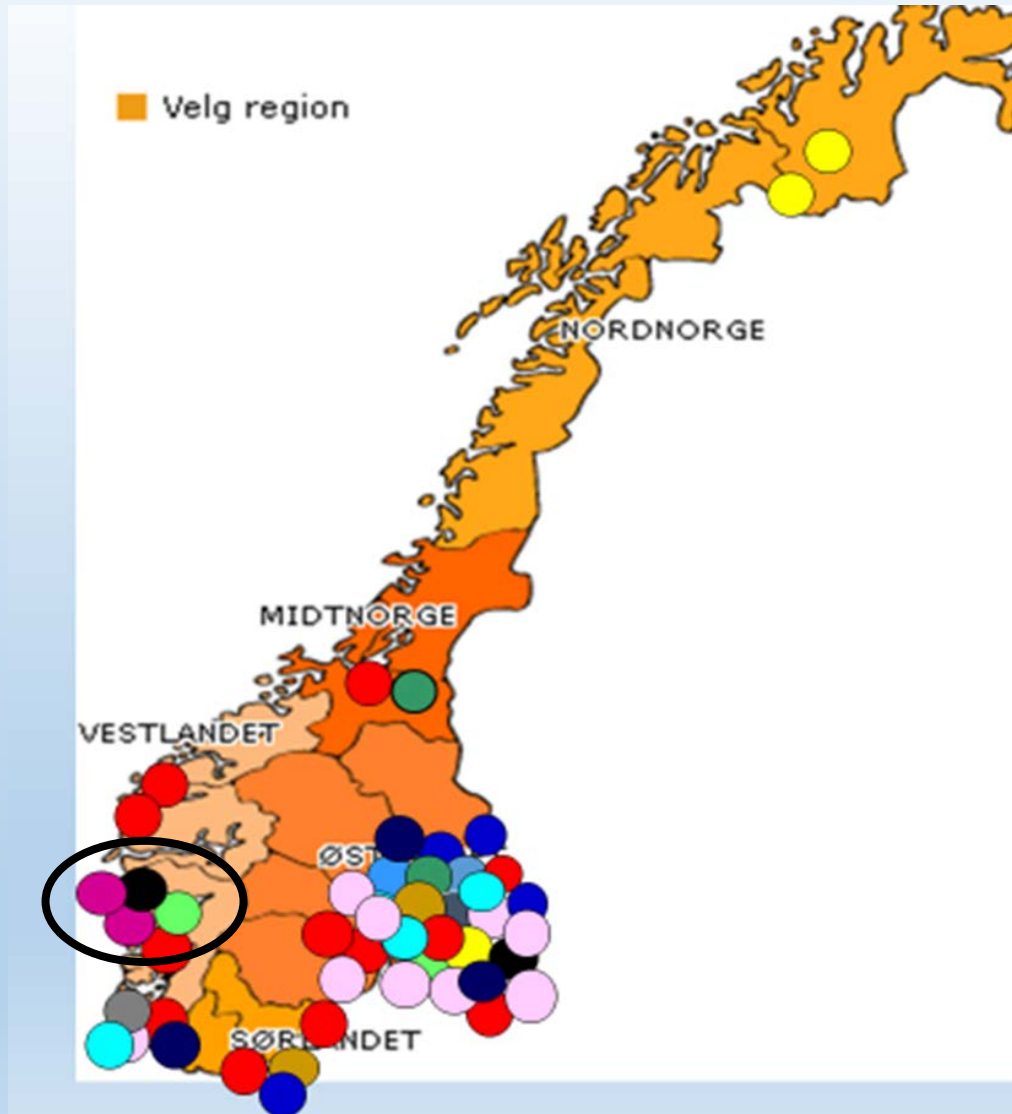
Alvorlig biotinidasemangel: < 10% enzymaktivitet: Funnet 3 barn. Alle må behandles for å unngå skade

Partiell biotinidasedefekt: 10-30% enzymaktivitet: Funnet 8 barn. Konsekvenser uten behandling?

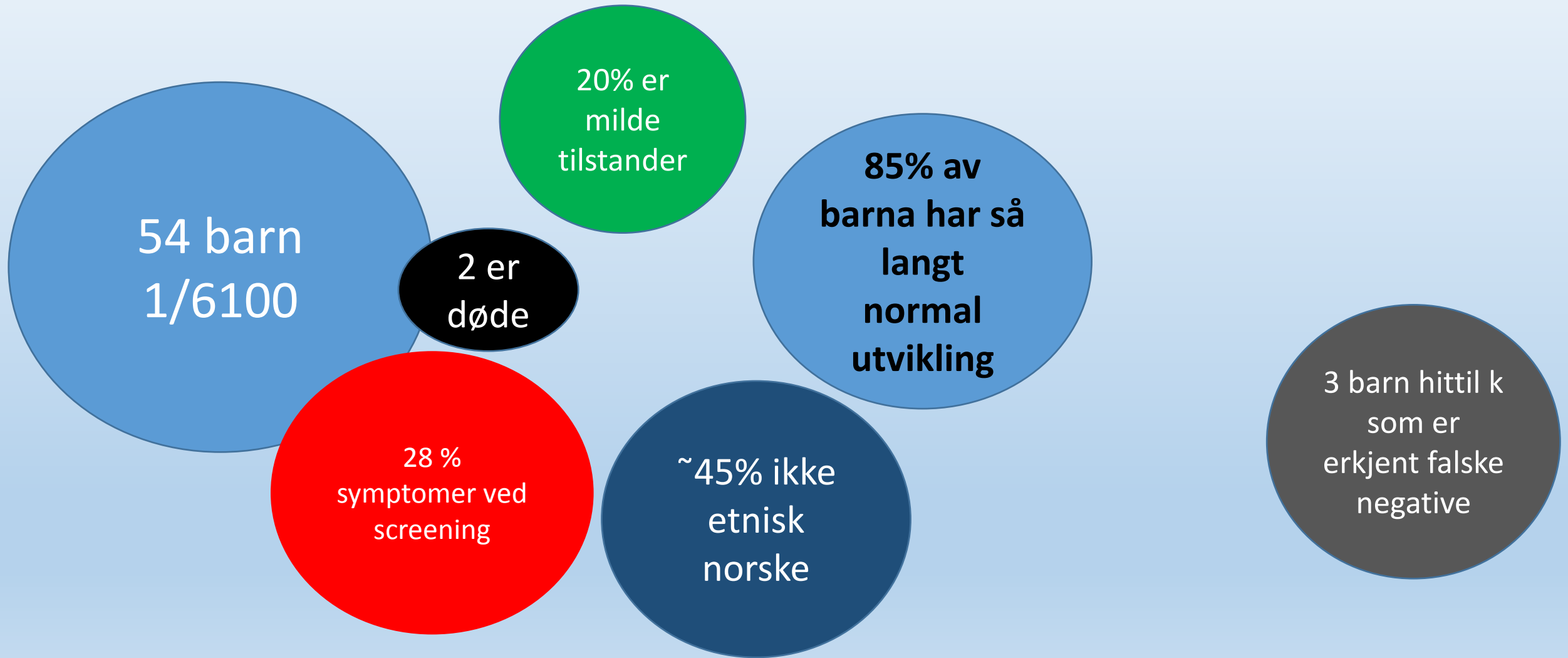
Nederland 2016: Nyfødtscreening: Kun 7% av dem de har meldt ut fra nyfødtscreening hadde alvorlig biotinidasemangel: *Wiltink Eur J Hum Genet 2016*

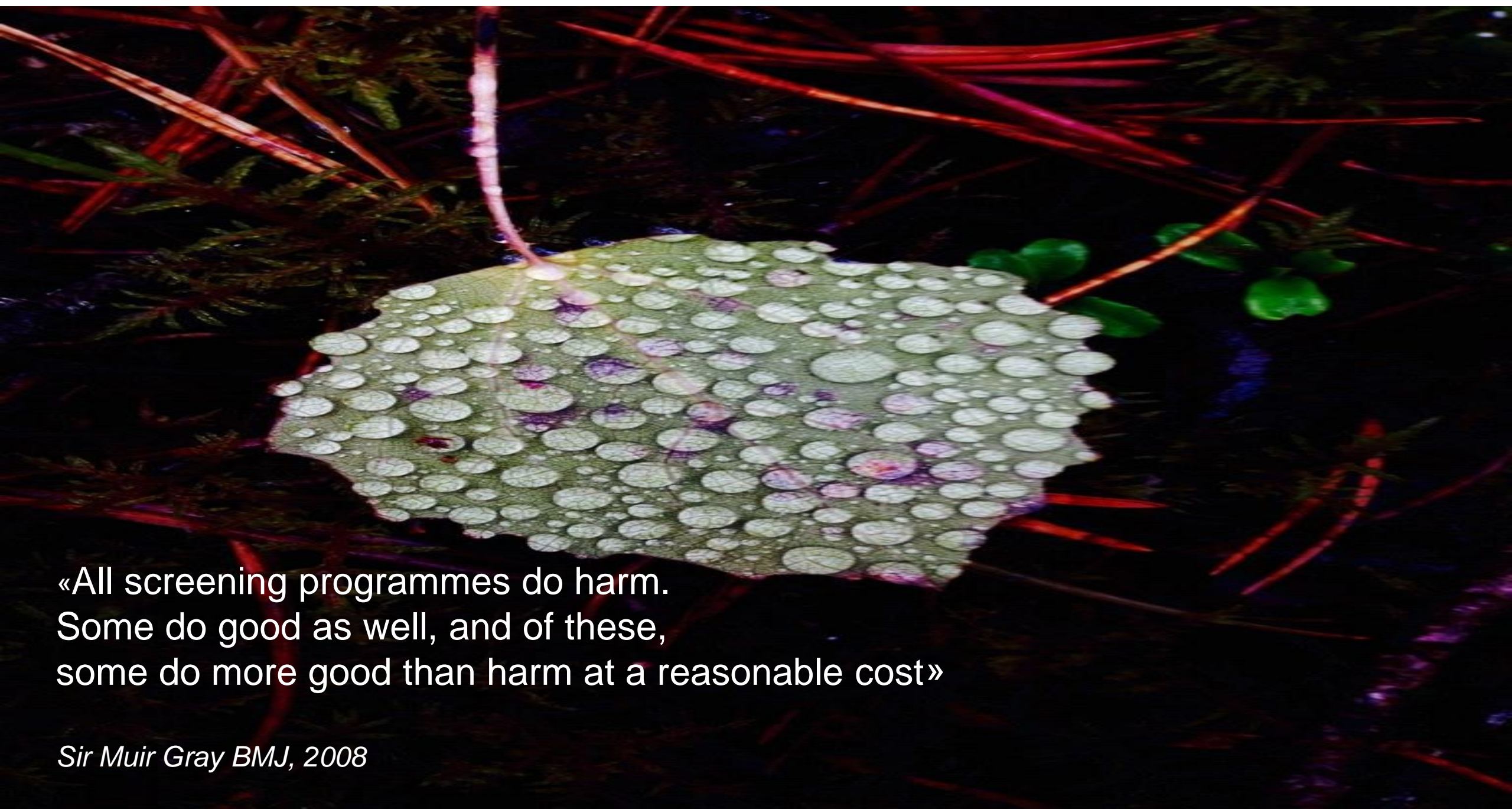
Fordeling av metabolske sykdommer i Norge (PKU er ikke medregnet)

2/3 født i Helse Sørøst



5 års utvidet nyfødtscreening: 19 metabolske tilstander (nonPKU)





«All screening programmes do harm.
Some do good as well, and of these,
some do more good than harm at a reasonable cost»

Sir Muir Gray BMJ, 2008