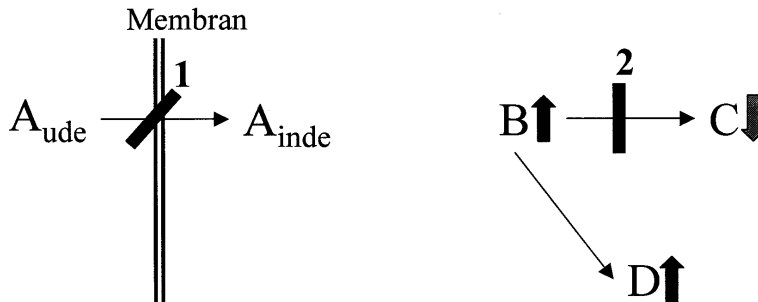


# Medfødte stofskiftesygdomme (inborn errors of metabolism, IEM) - vejledning for biokemisk udredning

IEM er arvelige sygdomme i stofskiftet. IEM er oftest forårsaget af defekte enzymer, men andre årsager er defekt vitaminomsætning, transportproteiner eller subcellulær lokalisering af enzymer (se figur 1).

Figur 1 Årsager til IEM



Ved (1) er der tale om defekte transportproteiner eller defekt mærkning af enzymet med efterfølgende abnorm subcellulær lokalisering. Resultatet bliver en abnorm lille koncentration af  $A_{inde}$ . Ved (2) har enzymet som omsætter substratet B til produktet C nedsat aktivitet. Årsager kan være en defekt i selve enzymet, i en co-faktor for enzymet eller fravær af enzymet. Defekten forårsager ophobning af B (og evt. D) og mangel på C.

## Der er 3 hovedgrupper af defekter.

1) *Defekt omsætning af små molekyler.* Klinisk ses intoksikation efter symptomfrit interval eller efter intermitterende forløb. Debut er akut med encefalopati, dehydrering, syre-base forstyrrelser, høj ammoniak etc.

Eksempler: Organiske acidæmier            defekt nedbrydning af aminosyrer  
Urinstofcyklus defekter            defekt clearance af ammoniak  
Galactosæmi, fruktosæmi            defekt nedbrydning af karbohydrater

2) *Energimangel.* Klinisk ses akut debut af hypoglykæmi med laktacidose uden symptomfrit interval.

Eksempler: Kongenit laktacidose            mitokondriesygdomme, defekt citronsyreacyklus  
Energimangel                            glykogenoser, fedtoxicationsdefekter, defekter i glukoneogenese

3) *Defekt dannelse eller nedbrydning af komplekse molekyler.* Klinisk ses langsom progression, evt. dysmorfi.

Eksempler: MPS1                            lysosomal aflejringssygdom  
Zellweger                                peroximal sygdom  
CDG                                        Kongenitte defekter i glykosylering

Tilstande med katabolisme udløser symptomer i de første to grupper: stress og faste perinatalt, og senere i barndommen infektioner, vaccinationer, feber, faste, opkastninger, stor fysisk aktivitet samt indtagelse af det

substrat, der ikke tåles. Akut indsættende symptomer er reglen, ofte efter en symptomfri periode eller efter et intermitterende forløb med ingen eller uspecifikke kliniske symptomer mellem episoderne (*tabel 1-3*).

De fleste IEM i gruppe 1 og 2 kan diagnosticeres ved rutineanalyser og metabolisk screening af urin (*se tabel 4 og 5*).

Ved objektiv undersøgelse er mange børn med IEM normale. Ved undersøgelsen lægges vægt på, om barnet er dysmorf, har speciel lugt (ahornsirup, smørsyre), har øjenmanifestationer (cornea opaciteter, katarakt, retinitis pigmentosa), har organforstørrelse eller tegn på kardiomyopati og skeletforandringer.

Husk også metabolisk udredning ved 1) shaken baby syndrome (metabolisk screening af urin og aminosyrer i plasma), 2) pludselig uventet spædbarnsdød, herunder udredning af søskende (se separat GGK-instruks), 3) HELLP syndrom eller AFLP-syndrom hos mater (PKU-kort til udvidet screening, SSI) og 4) familier med specielle diætvaner, herunder veganere.

Mange IEM kan behandles, men succes afhænger af hurtig diagnose, og IEM bør overvejes tidligt. Ved kontakt til Metabolisk Laboratorium vil en foreløbig biokemisk afklaring på hverdage være klar efter 8-24 timer og kunne vejlede den videre behandling. Dør barnet, er behandling af familiens næste barn samt muligheden for korrekt genetisk rådgivning af familien afhængig af en korrekt diagnose.

*Ved problemer eller ved behov for akut udredning konfereres barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme I dagtid: Allan Meldgaard Lund (35453887 eller 35451303), Flemming Skovby (35454062) eller Ernst Christensen (35454617). Udenfor dagtid kontaktes pædiatrisk forvagt 5-1358 eller pædiatrisk bagvagt 5-1350 mhp videreformidling af kontakt til ovennævnte. For prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061 eller 35454862) eller besøg vor hjemmeside: [www.kliniskgenetik-rh.dk](http://www.kliniskgenetik-rh.dk)*

**Tabellerne i det følgende viser de hyppigste IEMs klinik og deres udredning.**

*Tabel 1* viser IEM med debut fra fødslen; *tabel 2* kliniske IEM scenarier; *tabel 3* de oftest uspecifikke kliniske tegn på akut metabolisk sygdom

**Tabel 1 - IEM med symptomer fra fødslen**

<i>Kramper</i>	<i>Hypotoni</i>	<i>Hydrops fetalis, ascites</i>	<i>Dysmorfi</i>
Nonketotisk hyperglycinæmi Pyridoxin/pyridoxal-phosphat-responsive kramper Folininsyre-responsive kramper Molybdænum co-faktor defekt Sygdomme i serin stofskiftet Glukose CSV transport defekt Peroxisomale sygdomme Kongenit laktatacidose	Nonketotisk hyperglycinæmi Peroxisomale sygdomme Kongenit laktatacidose CDG syndrom	Lysosomale sygdomme, (Gaucher, (galacto)sialidose, G <sub>m1</sub> gangliosidose, Niemann-Pick C, mukolipidose II, mukopolysakkaridose IV, Farbers sygdom) Pearson/mitokondrie sygdomme Neonatal hæmokromatose Defekte erytrocytenzymer CDG syndrom Glykogenose IV	Peroxisomale sygdomme Lysosomale sygdomme (G <sub>m1</sub> gangliosidose, (galacto)sialidose, mukolipidose II, mukopolysakaridose VII) Defekt kolesterolsyntese (Smith-Lemli-Opitz, Conradi-Hünemann, desmosterolosis, mevalonacidæmi) CDG syndrom Glutaracidæmi II Kongenit laktatacidose

**Tabel 2 – Kliniske scenarier**

<i>Syre/base status</i>	<i>Hyperammoniæmi</i>	<i>Neurologiske symptomer</i>
<u>Metabolisk acidose</u> Organiske acidæmier Kongenit laktatacidose Fruktose 1,6-bisfosfatase mangel Ketolyse defekter <u>Respiratorisk alkalose</u> Hyperammoniæmi <u>Normal</u> MSUD Nonketotisk hyperglycinæmi Molybdænum co-faktor defekt Sulfit oxidase defekt	Urinstofcyklusdefekter Organiske acidæmier Fedtsyreoxidationsdefekter	Organiske acidæmier MSUD Fedtsyreoxidationsdefekter Kongenit laktatacidose Hyperammoniæmi Peroxisomale sygdomme Nonketotisk hyperglycinæmi Molybdænum co-faktor defekt
<i>Kardiomyopati</i>	<i>Hypoglykæmi</i>	<i>Lever sygdom</i>
Mitokondriesygdomme Fedtsyreoxidationsdefekter CDG syndrom Pompes sygdom Glykogenoser	Fedtsyreoxidationsdefekter Fruktose 1,6-bisfosfatase mangel Hereditær fruktose intolerans Glykogenose I Mitokondriesygdomme Organiske acidæmier	Galaktosæmi $\alpha$ -1-antitrypsinmangel Tyrosinæmi Fedtsyreoxidationsdefekter Mitokondriesygdomme Neonatal hæmokromatose Niemann-Pick C Galdesyre syntesedefekter

**Tabel 3 - Kliniske tegn på metabolisk sygdom**

<i>Kliniske tegn</i>	<i>Eventuelle basis-biokemiske abnormiteter</i>
Dårlig suttelyst	Syre-base forstyrrelser (fx respiratorisk alkalose ved urinstofcyklusdefekter og kompenseret metabolisk acidose ved organiske acidæmier)
Opkastninger	Ketonuri (altid abnormt i første levemåned)
Hikke, smaske, tungeprotrusion	Forhøjet ammoniak
Apnø, uregelmæssig respiration	Hypoglykæmi
Takyknø, hyperventilation	Leverpåvirkning
Bradykardi	Koagulopati
Temperaturinstabilitet	Neutropeni
Hypotoni, trunkal hypotoni med perifer hypertoni,	Trombocytopeni
Tonisk elevering af arme	Sepsis
Hypertoni hos encefalopatisk/komatøst barn	
Dystoni	
Irritabilitet, kramper, myoklonier	
Sløvhed, encefalopati, koma	
Cerebral hæmoragi	

*Tabel 4 og 5* viser den primære hhv. sekundære udredning af IEM. Den efterfølgende tertiære specifikke diagnostik kræver tæt samarbejde med specialafdeling og er ikke gennemgået her. Analyserne nævnt i tabel 4 bør kunne udføres på alle danske børneafdelinger, og bortset fra prøverne til Metabolisk Laboratorium bør de nævnte analyser være tilgængelige som akut-prøver, inkl. måling af ammoniak. Husk at ammoniak og laktat skal tages uden stase, og hurtig analyse er essentiel. Alle prøver tages så tidligt som muligt, mens barnet er sygt. Såfremt lumbalpunktur gøres, bør plasma/CSV glukose ratio beregnes, og CSV-protein, CSV-laktat og evt CSV-aminosyrer bestemmes. Nedfrys gerne ekstra glas med CSV.

**Tabel 4 - Metabolisk basis udredning**

Udred mens barnet er symptomatisk og samtidig med iværksættelse af behandling. Noter tidspunkter for prøvetagning.

Blod	Urin
Rødt og hvidt blodbillede	Stix for glukose og ketonstoffer
Syre-base status	Metabolisk screening (10-20 ml, men mindre kan gøre det: gem alt)
Glukose	
Ammoniak	
Elektrolytter incl. calcium, kreatinin, karbamid, urat	
Anion gap ( $[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$ ) (N 16±3)	
Laktat, triglycerider, kreatinkinase	
Leverprøver, incl. koagulation	
PKU-kort (gem og send evt. senere til Statens Serum Institut)	
Aminosyrer (frys 0,5 ml plasma til eventuelt senere undersøgelser og mål altid P-aminosyrer hos nyfødte)	

Såfremt lumbalpunktur gøres bør plasma/CSV glukose ratio beregnes og protein, laktat og aminosyrer bestemmes.

**Den ovenfor foreslåede akutte basis udredning kan i løbet af kort tid sandsynliggøre visse diagnoser:**

*Ketonuri:* organisk aciduri, glykogenose, ketolysedefekter, diabetes mellitus; gør fedtsyreoxidaionsdefekter mindre sandsynlig, men udelukker dem ikke. Ketonuri med metabolisk acidose, som ikke forklares af laktatacidose tyder på organisk acidæmi; underbygges ved øget anion gap.

*Respiratorisk alkalose:* urinstofcyklusdefekt.

*Hyperammoniæmi:* ved værdier >200 er IEM sandsynlig (om end flere andre årsager er mulige og falske forhøjelser er hyppige). Såfremt der er tale om IEM, tyder samtidig alkalose på urinstofcyklusdefekt, mens acidose kan peges på organisk aciduri, fedtsyreoxidaionsdefekt eller leverinsufficiens.

*Laktatacidose:* dårlig diskriminator i koncentrationer mellem højeste normalgrænse (2.1) og 5 mM, mens højere koncentrationer med større vægt peger på pyruvat dehydrogenase mangel, mitokondriesygdomme, glykogenoser og sygdomme i glukoneogenesen. En normal koncentration udelukker ikke de nævnte sygdomme. Hyppigste årsager til høj laktat er anvendelse af stase, muskelaktivitet, kramper, dårlig cirkulation og lever- og nyreinsufficiens. Evt. samtidig forhøjet alanin tyder på IEM.

*Lav karbamid:* urinstofcyklusdefekt eller proteinmalnutrition.

*Lav kreatinin:* kreatinin syntese defekter.

*Lav urat:* sygdomme i purin/pyrimidinstofskiftet, molybdænum co-faktor defekt

*Høj urat og triglycerider:* glykogenoser, fedtsyreoxidaionsdefekter.

*Høj kreatinkinase og evt. høj myoglobin:* sygdomme i fedtsyreoxidaionen, mitokondriesygdomme, glykogenoser.

*Megablastær anæmi:* defekter i cobalamin eller folinsyre stofskifte.

*Høj  $\alpha$ -føtoprotein:* tyrosinæmi.

*Persisterende normale basisprøver:* MSUD, non-ketotisk hyperglycinæmi, sulfid oxidase defekt, molybdænum co-faktor defekt.

**Table 5 - Sekundære biokemiske prøver, alt efter primære udredning og klinisk status**

<i>Prøver</i>	<i>Primær klinisk situation (flere andre er mulige)</i>	<i>Kommentarer</i>
Pyruvat	Laktatacidose, kardiomyopati, hypoglykæmi	EDTA-blod, deproteiniseres i perklorsyre Aftal med Kennedy Institutet
Totalt P-homocystein, P-methylmalonat	Mistanke om organisk acidæmi, trombose, veganere	Klinisk Biokemisk Afdeling
Perifert blodudstryg, evt. knoglemarv	Ophobningsudseende, hydroks, leverpåvirkning	Vakuoler i lymfocytære celler (patologer)
Aminosyrer	Mange	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Karnitin	Mistanke om organisk aciduri, fedtsyreoxidationdefekt	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Meget langkædede fede syrer, fytansyre	Hypotoni, dysmorfi, stor fontanelle, leverpåvirkning	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Isoelektrisk fokusering af transferrin (CDG)	Mange	Serum (Metabolisk Laboratorium 4061)
Lysosomale enzymer	Ophobningsudseende, hydroks, leverpåvirkning	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Galaktose-1-fosfat	Mistanke om galaktosæmi	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
GCDH aktivitet i leukocytter	Shaken baby syndrom, GA1 mistanke	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Respirationskædezymer	Mistanke om mitokondriesygdom	Muskel, evt. lever. Aftal med Kennedy Institutet
Andre specifikke enzymanalyser	-	Efter aftale med Metabolisk Laboratorium, se web-side: <a href="http://www.kliniskgenetik-rh.dk">www.kliniskgenetik-rh.dk</a>
7-dehydrokolesterol	Dysmorfi, kramper, neurologiske tegn	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
spinalvæske-glukose	Kramper	Klinisk Biokemisk Afdeling
spinalvæske-laktat	Laktatacidose, kardiomyopati, hypoglykæmi	Aftal med Kennedy Institutet
spinalvæske-pyruvat	Laktatacidose, kardiomyopati, hypoglykæmi	Aftal med Kennedy Institutet
spinalvæske-aminosyrer	Mange	Aftal med Metabolisk Laboratorium 4061
spinalvæske-biogene aminer og neurotransmittorer	Kramper, øjensymptomer, vegetative symptomer	Aftal med Metabolisk Laboratorium 4061

Tabel 6 viser perimortelle analyser på børn mistænkt for at have IEM. Nogle IEM børn har et hurtigt forløb og dør. Mhp diagnose og prænatal diagnostik i kommende graviditet er det vigtigt at opnå analysemateriale. Selvom forældrene ikke ønsker obduktion, vil mange acceptere at et begrænset antal prøver bliver taget.

**Tabel 6 - Metabolisk udredning ved døende eller dødt barn hos hvem IEM mistænkes**

Tag om muligt alle blod- og urinprøver før død. Alle prøver bringes til Metabolisk Laboratorium 4061<sup>1</sup>. Vigtigste remedier til prøvetagningen forefindes i Metabolisk Boks<sup>2</sup>

Blod	Urin	Andet
2-3 ml blod i EDTA-glas (stilles ved stue temperatur) 2-3 ml blod i EDTA-glas (stilles ved +4-6°C) 1 ml serum (fra 3 ml blod i tørglas) (fryses, -80°C) <sup>3</sup> PKU kort til acylkarnitin undersøgelse (tørres ved stuetemperatur). Check at prøver som angivet i tabel 4 er opnået.	5-10 ml; gem alt – også en eventuel våd ble gemmes (sættes i køleskab)	Hudbiopsi, opbevar ved stuetemperatur i dyrkningsmedie eller isotonisk NaCl <sup>4</sup> Muskelbiopsi (postmortem) <sup>5</sup> Leverbiopsi (postmortem) <sup>6</sup> Evt CSV-væske (fryses, -80°C) Obduktion, klinisk foto

<sup>1</sup> Udenfor dagtid: Placer stuetemperatursprøver på prøveindleveringsbordet (rødt skilt mærket "Metabolisk Lab, Prøver stilles her") sammen med rekvisitionsseddel til Metabolisk Laboratorium med angivelse af, 1) hvad prøven skal undersøges for og 2) henvisendes navn. +4-6°C -prøver anbringes i køleskabet mærket "Metabolisk Køleskab" ved siden af prøveindleveringsbordet. Husk rekvisitionsseddel på prøveindleveringsbordet. -80°C-prøver lægges i den fryser, der står ved siden af køleskabet. Husk rekvisitionsseddel. *GGK-forvagt og GN-vagthavende har nøgle til Metabolisk Køleskab.*

<sup>2</sup> Boksen findes i "Metabolisk Køleskab" ved prøveindleveringsbordet på 4061. Boksen må kun bruges udenfor dagtid, og den suppleres op af laboranter på Metabolisk Laboratorium, når det meddeles dem, at noget fra boksen er brugt. Boksen indeholder: sterilt medium til hudbiopsi, skalpel og kirurgisk pincet, Lillies formalin, isotonisk saltvand, glas til biopsier, aluminiums- og parafilm samt PKU-kort. Rekvisitionssedler ligger på prøveindleveringsbordet.

<sup>3</sup> Bed laboratoriet (i dagtid Metabolisk Laboratorium og udenfor dagtid Klinisk Biokemisk Afdeling) om at centrifugere tør-glasprøven mhp opnåelse af serum.

<sup>4</sup> Detaljer for hudbiopsitagning er på vor hjemmeside ([www.kliniskgenetik-rh.dk](http://www.kliniskgenetik-rh.dk)), men ganske kort: A) afsprit hudområde på overarms inderside; B) med kirurgisk pincet tages omkring en ca. 1 mm hudfold, som løftes 3-4 mm ud; C) med en skalpel skæres under pincetten, hvorved man opnår et cirkulært hudområde med diameter på ca. 3-4 mm; D) biopsien anbringes i dyrkningsmedie (findes i Metabolisk Boks); E) opbevar ved stuetemperatur – må ikke fryses.

<sup>5</sup> Muskelbiopsien tages bedst af børnekirurgisk afdeling. Der vil ofte være tale om åben biopsi: udtag biopsi på 0.5 x 0.5 x 0.5 cm sv.t. til ca. 400 mg. (Nålebiopsi: se speciel instruks på: [www.kliniskgenetik-rh.dk](http://www.kliniskgenetik-rh.dk)). Biopsien deles i 3:

- Prøve 1: enzym- og molekylæranalyser. Minimum 200 mg (ca halvdelen af samlede biopsi), som deles i 2. Pak begge tørt i parafilm, læg på is (helst tør-is) og bring til Metabolisk Laboratorium 4061 og nedfrys ved -80°C.
- Prøve 2: histologi: overhæld med Lillies Formalin og stil ved +4-6°C
- Prøve 3: histologi: overhæld med isotonisk saltvand og opbevar ved +4-6°C

Førstkommende hverdag: konf. med Allan M Lund eller Flemming Skovby mhp analyser. Metabolisk Laboratorium formidler muskelbiopsien videre til relevante laboratorier, herunder neuropatologisk mhp histologi/EM og til Kennedy Institutet mhp på aktivitetbestemmelse af respirationskædeenzymmer.

<sup>6</sup> Leverbiopsien tages bedst af børnekirurgisk afdeling. Udtag ca. 500 mg og del i 3 som for muskelbiopsi. Mht. væv til frysning: brug 300 mg af biopsien og nedfrys i to dele. Nedkøl glas før brug og anbring på tør-is. Hav sølvpapir eller parafilm klar – form som små både og anbring på is. Efter udtagning anbringes biopsierne i bådene og filmen foldes om biopsien og anbringes i de nedkølede glas, som nedfryses ved -80°C på Metabolisk Laboratorium.