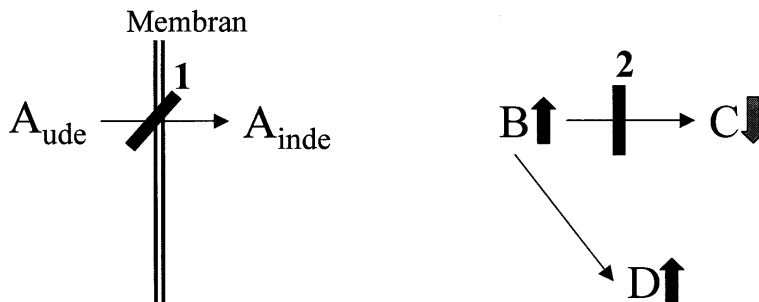


Medfødte stofskiftesygdomme (IEM) - vejledning for biokemisk udredning

IEM er arvelige sygdomme i stofskiftet. En IEM er oftest forårsaget af et defekt enzym, men andre årsager er defekt vitaminomsætning, transportprotein eller subcellulær lokalisation af enzym (se figur 1).

Figur 1 Årsager til IEM



Ved (1) er der tale om defekt transportprotein eller defekt mærkning af enzymet med efterfølgende abnorm subcellulær lokalisation. 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 ammonium etc.

Eksempler:

Organiske acidæmier	defekt nedbrydning af aminosyrer
Urinstofcyklus defekter	defekt clearance af nitrogen med forhøjet ammonium
Galaktosæmi, fruktosæmi	defekt nedbrydning af karbohydrater

2) Energimangel. Klinisk ses akut debut med hypoglykæmi og laktatacidose

Eksempler: Glykogenoser, fedtoxicationsdefekter, defekter i glukoneogenese, mitokondriesygdomme

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

Eksempler:

MPS1	lysosomal aflejringssygdom
Zellweger	peroximal sygdom
CDG	Kongenitte defekter i glukosylering

Konfererer barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD): Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) eller Mette Ørngreen. Udenfor dagtid kontaktes Børnemodtagelsen på Rigshospitalet, tlf. 35455062, som så vil kunne vejlede og kontakte læge fra CIMD.

For WGS/WES: kontakt Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) og Elsebet Østergaard (35451299)

Prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061) eller besøg hjemmeside

for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme. Rekvisitionsblanketter/samtykke: Klinisk Genetisk afdelings hjemmeside og NGC.dk

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 af ovenstående IEM kan diagnosticeres ved metabolisk analyse af blod og urin (herunder urin metabolisk screening) samt molekulærgenetisk testning (*se tabel 4 og 5*).

Ved anamnese lægges vægt på: forløb af graviditet og fødsel, art og tidspunkt for første symptomer og evt. udløsende faktorer, ernæring, familiehistorie, beslægtede forældre.

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 (korneaopaciteter, katarakt, retinitis pigmentosa), har organforstørrelse eller tegn på kardiomyopati og skeletforandringer samt encefalopati og neurologiske abnormiteter. Specielt er tilstedeværelse af encefalopati vigtigt at afklare og hvis tilstede gøres Glasgow coma scoring.

Husk også metabolisk udredning ved 1) shaken baby syndrome, 2) pludselig uventet spædbarnsdød, herunder udredning af søskende (*se separat BUK-instruks*), og 3) familier med specielle diætvaner, herunder veganere.

Mange IEM kan behandles, men succes afhænger af hurtig diagnose, og IEM bør overvejes tidligt. Efter forudgående kontakt til Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD) vil en foreløbig biokemisk afklaring på hverdage være klar efter 8-24 timer og kunne vejlede den videre behandling. En molekulærgenetisk afklaring vil kunne være klar på ca. 4 til 14 hverdage afhængig af klinisk problemstilling. Dør barnet, er behandling af familiens næste barn samt muligheden for korrekt genetisk rådgivning af familien afhængig af en korrekt diagnose.

Konfererer barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD): Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) eller Mette Ørngreen. Udenfor dagtid kontaktes Børnemodtagelsen på Rigshospitalet, tlf. 35455062, som så vil kunne vejlede og kontakte læge fra CIMD.
For WGS/WES: kontakt Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) og Elsebet Østergaard (35451299)
Prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061) eller besøg hjemmeside for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme. Rekvisitionsblanketter/samtykke: Klinisk Genetisk afdelings hjemmeside og NGC.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-6-phosphat-responsive kramper Molybdænum co-faktor defekt Sygdomme i serinstofskiftet Glukose transport defekt 1 Peroxisomale sygdomme Kongenit laktatacidose	Nonketotisk hyperglycinæmi Peroxisomale sygdomme Kongenit laktatacidose CDG syndrom	Lysosomale sygdomme, (Gaucher, (galacto)sialidose, GM ₁ gangliosidose, Niemann-Pick C, mukolipidose II, mukopolysakkaridose IV, Farber) Pearson/mitokondrie sygdomme Neonatal hæmokromatose Defekte erytrocyt enzymer CDG syndrom Glykogenose IV	Peroxisomale sygdomme Lysosomale sygdomme (GM ₁ gangliosidose, (galacto)sialidose, mukolipidose II, mukopolysakkaridose VII) Defekt kolesterolsyntese (Smith-Lemli-Opitz, Conradi-Hünemann, desmosterolosis, mevalonacidæmi) CDG syndrom Gutaracidæmi II Kongenit laktatacidose

Tabel 2 – Kliniske scenarier

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

Konfererer barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD): Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) eller Mette Ørngreen. Udenfor dagtid kontaktes Børnemodtagelsen på Rigshospitalet, tlf. 35455062, som så vil kunne vejlede og kontakte læge fra CIMD.

For WGS/WES: kontakt Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) og Elsebet Østergaard (35451299)

Prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061) eller besøg hjemmeside

for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme. Rekvisitionsblanketter/samtykke: Klinisk Genetisk afdelings hjemmeside og NGC.dk

Tabel 3 - Kliniske tegn på metabolisk sygdom

Kliniske tegn	Eventuelle basis-biokemiske abnormiteter
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 ammonium
Apnø, uregelmæssig respiration	Hypoglykæmi
Takypnø, hyperventilation	Leverpåvirkning
Bradykardi	Kreatinkinase og myoglobin forhøjelse
Temperaturinstabilitet	Koagulopati
Hypotoni, trunkal hypotoni med perifer hypertoni,	Neutropeni
Tonisk elevering af arme	Trombocytopeni
Hypertoni hos encefalopatisk/komatøst barn	Sepsis
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 akutprøver, inkl. måling af ammonium. Husk at ammonium (som veneprove) 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. De biokemiske prøver skal altid gennemføres. DNA undersøgelse er sat på basis udredningen for at signalere at den bør udføres tidligt i forløbet.

Biokemi i blod	Biokemi i urin	DNA undersøgelse
Rødt og hvidt blodbillede Syre-base status Glukose Ammonium Elektrolytter incl. calcium, kreatinin, karbamid, urat Anion gap ($[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$) (N 16±3) Laktat, triglycerider, kreatinkinase Leverprøver, incl. koagulation Aminosyrer (frys 0,5 ml plasma til eventuelt senere undersøgelser og mål altid P-aminosyrer hos nyfødte) Acylkarnitiner	Stix for glukose og ketonstoffer Metabolisk screening (10-20 ml, men mindre kan gøre det: gem alt)	Såfremt klinik og indledende biokemi (lokale analyser) peger på IEM, kontaktes CIMD/Klinisk Genetisk Afdeling mhp mulig exom/genom sekventering (akut sygt barn panel, som dækker gener for IEM (inkl mitochondrier), epileptisk encefalopati og leversygdomme Konferer Allan Lund, Sabine Grønborg eller Elsebet Østergaard OBS samtykke til Nationale Genom Center (www.ngc.dk)
Såfremt lumbalpunktur gøres bør plasma/CSV glukose ratio beregnes og protein, laktat og aminosyrer bestemmes.		

Konferer barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD): Allan M Lund (35451303), Sabine Grønborg (35456382) eller Mette Ørngreen. Udenfor dagtid kontaktes Børnemodtagelsen på Rigshospitalet, tlf. 35455062, som så vil kunne vejlede og kontakte læge fra CIMD.

For WGS/WES: kontakt Allan M Lund (35451303), Sabine Grønborg (35456382) og Elsebet Østergaard (35451299)

Prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061) eller besøg hjemmeside for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme. Rekvisitionsblanketter/samtykke: Klinisk Genetisk afdelings hjemmeside og NGC.dk

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

Ketonuri: organisk aciduri, glykogenose, ketolysedefekter, diabetes mellitus; gør fedtsyreoxidaationsdefekter mindre sandsynlig, men udelukker dem ikke. Ketonuri med metabolisk acidose, som ikke forklares af laktatacidose tyder på organisk aciduri; 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 pege på organisk aciduri, fedtsyreoxidaationsdefekt eller leverinsufficiens.

Laktatacidose: dårlig diskriminator i koncentrationer mellem højeste normalgrænse og 5 mM, mens højere koncentrationer med større vægt peger på pyruvat dehydrogenase/carboxylase mangel, mitokondriesygdomme, glykogenoser og sygdomme i glukoneogenesen. Hyppigste årsager til høj laktat er anvendelse af stase, muskelaktivitet, kramper, dårlig cirkulation og lever- og nyreinsufficiens. Samtidig forhøjet alanin tyder på IEM.

Lav karbamid: urinstofcyklusdefekt eller proteinmalnutrition.

Lav kreatinin: kreatin syntese defekter.

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

Høj urat og triglycerider: glykogenoser, fedtsyreoxidaationsdefekter.

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

Megablastær anæmi: defekter i cobalamin eller folinsyre stofskifte. Tjek P-MMA og P-totalt homocystein.

Høj α -føtoprotein: tyrosinæmi og enkelte mitokondriesygdomme

Persisterende normale basisprøver: MSUD, non-ketotisk hyperglycinæmi, sulfit oxidase defekt, molybdænum co-faktor defekt, GLUT1-defekt.

Konfererer barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD): Allan M Lund (35451303), Sabine Grønborg (35456382) eller Mette Ørngreen. Udenfor dagtid kontaktes Børnemodtagelsen på Rigshospitalet, tlf. 35455062, som så vil kunne vejlede og kontakte læge fra CIMD.

For WGS/WES: kontakt Allan M Lund (35451303), Sabine Grønborg (35456382) og Elsebet Østergaard (35451299)

Prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061) eller besøg hjemmeside for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme. Rekvisitionsblanketter/samtykke: Klinisk Genetisk afdelings hjemmeside og NGC.dk

Tabel 5 – Nogle 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>
DNA undersøgelse (enkelt genundersøgelse, exomsekventering)	Mange	Bør i samråd med CIMD overvejes tidligt i forløbet og evt. før eller parallelt med nedenstående analyser, som i højere grad bruges som opfølgning på funden genetisk variant (Molekylærgenetisk laboratorium, RH)
Totalt P-homocystein, P-methylmalonat	Mistanke om organisk acidæmi, trombose, veganere	Klinisk Biokemisk Afdeling
Perifert blodudstryk, evt. knoglemarv	Ophobningsudseende, hydrops, leverpåvirkning, cobalamin-defekter	Vakuoler i lymfocytære celler (patologer)
Aminosyrer	Mange	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Karnitin	Mistanke om organisk acidæmi, fedtsyreoxidationdefekt, CTD	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Meget langkædede fede syrer, fytsyre	Hypotoni, dysmorf, stor fontanelle, leverpåvirkning	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
Isoelektrisk fokusering af transferrin (CDG)	Mange	Serum (Metabolisk Laboratorium 4061)
Lysosomale enzymer	Ophobningsudseende, hydrops, 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. (Metabolisk Laboratorium 4061)
Andre specifikke enzymanalyser	-	Efter aftale med Metabolisk Laboratorium
7-dehydrokolesterol	Dysmorf, kramper, neurologiske tegn	EDTA-blod (Metabolisk Laboratorium 4061)
spinalvæske-glukose	Kramper, GLUT-1 defekt	Klinisk Biokemisk Afdeling
spinalvæske-laktat	Laktatacidose, kardiomyopati, hypoglykæmi	Klinisk Biokemisk Afdeling
spinalvæske-aminosyrer	Mange	Aftal med Metabolisk Laboratorium 4061
spinalvæske-biogene aminer og neurotransmitter	Kramper, øjenssymptomer, vegetative symptomer	Aftal med Metabolisk Laboratorium 4061

Konfererer barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD): Allan M Lund (35451303), Sabine Grønborg (35456382) eller Mette Ørngreen. Udenfor dagtid kontaktes Børnemodtagelsen på Rigshospitalet, tlf. 35455062, som så vil kunne vejlede og kontakte læge fra CIMD.

For WGS/WES: kontakt Allan M Lund (35451303), Sabine Grønborg (35456382) og Elsebet Østergaard (35451299)

Prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061) eller besøg hjemmeside

for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme. Rekvisitionsblanketter/samtykke: Klinisk Genetisk afdelings hjemmeside og NGC.dk

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 død barn hos hvem IEM mistænkes

Tag om muligt alle blod- og urinprøver før død. Alle prøver bringes til Metabolisk Laboratorium 4061¹. Konferer evt. med CIMD som angivet på forside af denne vejledning.

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

¹ 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 køleskab. Husk rekvisitionsseddel på prøveindleveringsbordet med angivelse af hvor prøven er. -80°C-prøver lægges i den fryser, der står ved siden af prøveindleveringsbordet. Husk rekvisitionsseddel.

² Bed Klinisk Biokemisk Afdeling om at centrifugere tør-glasprøven mhp opnåelse af serum.

³ Muskelbiopsi er sjældent nødvendigt, men kan være af betydning ved mistanke om fx mitochondriel myopati. Biopsien tages bedst af børnekirurgisk afdeling. Udtag biopsi på 0.5 x 0.5 x 0.5 cm sv.t. til ca. 100 mg. (Ved nålebiopsi: se speciel instruks på vor hjemmeside). Biopsien deles i 2:

- Prøve 1: enzym-og molekylærgenetiske analyser, 50 mg (halvdelen af samlede biopsi). Put biopsi i tørt prøverør (fx Nunc CryoTube), læg på is (helst tør-is) og bring til Metabolisk Laboratorium 4061 og nedfrys ved -80°C.
- Prøve 2: histologi: resten af biopsien overhældes med Lillies Formalin og stilles ved +4-6°C

⁴ Leverbiopsi er sjældent nødvendigt. Skønnes det afgørende tages leverbiopsien bedst af børnekirurgisk afdeling. Udtag ca. 100 mg og del i 2 som for muskelbiopsi.

Konfererer barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD): Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) eller Mette Ørngreen. Udenfor dagtid kontaktes Børnemodtagelsen på Rigshospitalet, tlf. 35455062, som så vil kunne vejlede og kontakte læge fra CIMD.

For WGS/WES: kontakt Allan M Lund (35451303), Sabine Grønberg (35456382) og Elsebet Østergaard (35451299)

Prøvetagningsmæssige forhold: kontakt Metabolisk Laboratorium (35454061) eller besøg hjemmeside

for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme. Rekvisitionsblanketter/samtykke: Klinisk Genetisk afdelings hjemmeside og NGC.dk