

METHYLMALONACIDÆMI (MMA)

Ætiologi: Høje koncentrationer af metylmalonsyre i blod og urin kan skyldes en række autosomal recessivt arvelige defekter, som medfører nedsat aktivitet af enzymet metylmalonyl-CoA mutase, som katalyserer omdannelsen af metylmalonyl-CoA til succinyl-CoA. Defekten kan være lokaliseret i mutasen eller i et af enzymerne i syntesen af adenosylcobalamin, der er coenzym for mutasen. Methylmalonyl-CoA stammer primært fra nedbrydningen af aminosyrerne isoleucin, valin, treonin og metionin.

Incidens: Blandt screenede er incidensen mellem 1:25.000 til 1:50.000 nyfødte.

Klinik uden screening: Meget variende klinisk billede afhængig af tilgrundliggende defekt. Mange bliver syge i løbet af første leveuge: sulteproblemer, irritabilitet, kramper, hypotoni og sløvhed progredierende til koma. Der ses metabolisk acidose og hyperammoniami. Mange med en sådan debut dør. Andre har debut senere i barnealderen og har ofte intermitterende metaboliske kriser udløst af interkurrente infektioner. På langt sigt vil mange udvikle mentalt handicap og nyreinsufficiens.

Klinik med screening: Neonatal screening medfører, at behandling kan iværksættes før symptomdebut hos de fleste, men effektiviteten af behandlingen vil afhænge af undertypen af MMA: for nogle (herunder Cbl A-defekten) vil der være fuldt respons med normal udvikling; for andre vil behandlingen reducere symptomerne: mange med defekter i selve mutasen vil således have blivende symptomer og på langt sigt udvikle nyresvigt.

Behandling: Langtidsbehandlingen afhænger af undertypen af MMA: nogle med CblA kan behandles udelukkende med vitamin B12, andre får speciel diæt. Alle får tilskud af karnitin og nogle får i perioder metronidazol. Den akutte behandling består i infusion af glukose, korrektion af acidose og karnitin iv samt evt. natriumbenzoat, natriumfenylbutyrat og Carbaglu ved hyperammoniami. Nogle vil have brug for lever/nyre transplantation.

Forløb efter fund af barn, der er screen-positivt barn for MMA

- Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD) på Rigshospitalet kontakter lokale børneafdeling.
- Lokale børneafdeling indkalder familien til opfølgende prøver:
 - P-aminosyrer og p-acylkarnitiner: 1 ml EDTA-plasma
 - U-organiske syrer: 10 ml spoturin
 - DNA: 1ml EDTA-fuldblod
 - Prøverne skal fremsendes som **hastep prøver** til CIMD, RH 4061. **Prøverne opbevares/fremsendes frosne** ^{note}
- Håndtering af upåvirket barn er som ved normalt barn, dog max fastetid 3 timer. Er der tvivl om barnets tilstand eller er barnet sygt, konfereres barnet med CIMD ved Allan M Lund, Sabine Grønberg eller Mette Ørngreen, og der opstartes udredning og behandling som angivet i akut behandlingsvejledning for MMA (se LINK nedenfor). **Ved sygt barn, bør barnet i mange tilfælde umiddelbart overflyttes til Rigshospitalet; ved overbevisende screeningsfund på SSI vil CIMD kontakte familien direkte.**
- Diagnosen stilles ved påvisning af forhøjet P-propionylkarnitin, P-methylmalonylkarnitin, U-methylmalonsyre, U-metylcitrat og U-3-hydroxypropionsyre. P-aminosyrer kan være nyttig til videre differential diagnose og behandling. CIMD afgiver svar til lokale børneafdeling på grundlag af dette. På længere sigt gøres mutationsanalyse mhp at afklare den præcise ætiologi. CIMD udfærdiger samlet svar til lokale børneafdeling med kopi til SSI. CIMD svarer kun skriftligt om falsk positive, mens svar afgives både mundtligt og skriftligt om sandt positive.
 - Kan diagnosen ikke bekræftes, informerer lokale børneafdeling familien om at barnet er rask.
 - Bekræftes diagnosen, informerer lokale børneafdeling snarest familien. Behandling opstartes i samråd med CIMD. CIMD indkalder familien akut eller efter højst 2 uger alt efter barnets klinik. Efterfølgende kontrol foregår i samarbejde mellem CIMD og lokale børneafdeling.

Information til forældre: En gruppe af arvelige fejl i omsætningen af protein. Fører til trivselsproblemer og kriser med syreforgiftning, som ubehandlet kan være dødelige eller føre til hjerneskade. Mange udvikler nyrefunktionsnedsættelse. Behandles med diæt og vitamin. Behandlingen muliggør et mildere forløb af sygdommen.

OMIM-Link: 251000, 277400, 251100 og 251110 (hyppigste sygdomstyper)

Akut behandlingsvejledning: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boerne-unge-klinikken/center-for-sjaeldne-sygdomme/CMS/klinisk-og-diagnostisk-behandling/Sider/default.aspx>

^{Note)} I de tilfælde hvor prøven med sikkerhed er CIMD i hænde maks. 12 timer efter prøvetagning (og indenfor CIMD's åbningstid) kan prøven opbevares/sendes på køl.