

TYROSINÆMI (TYR)

Ætiologi : Autosomal recessivt arvelig defekt i enzymet fumarylacetoacetathydrolase (FAH), som katalyserer et trin i katabolismen af aminosyren tyrosin. Proksimalt for FAH-defekten ophobes tyrosin-metabolitter, herunder succinylacetone, som skader lever og nyrer. Herudover hæmmes porphobilinogen syntase, hvilket forårsager symptomer på porfyri med neurologiske symptomer, hypertension og respirationspåvirkning.

Incidens: Bedømt ud fra flere europæiske studier, herunder svenske, er incidensen 1:100.000.

Klinik uden neonatal screening: Sygdommen har 3 forløbsformer: En akut form debuterer <0,5 års alderen med akut leversvigt. En subakut form debuterer fra 0,5-1 år med dårlig trivsel, leverinsufficiens og renalt Fanconis syndrom med hypofosfatæmisk rachitis. Ubehandlet vil mange udvikle leversvigt før 2 årsalderen, og overlevende vil udvikle hepatocellulært karcinom (HCC). En sidste form har protraheret forløb med langsom udvikling af nyre- og leverskade og efterhånden HCC.

Klinik med neonatal screening: Neonatal screening medfører, at behandling med diæt og Orfadin kan iværksættes før symptomdebut. Sådant behandlede børn må forventes at have en stor chance for at undgå lever komplikationer. Enkelte med den akutte form vil muligvis ikke respondere.

Behandling: Langtidsbehandling består i medikamentel behandling med enzymhæmmeren Orfadin og proteinbegrænset diæt med tilskud af aminosyreblending uden tyrosin. Nogle børn må levertransplanteres. Effekt afhænger af, hvor tidligt behandlingen starter.

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

- Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD) på Rigshospitalet kontakter lokale børneafdeling.
- Lokale børneafdeling indkalder familien til opfølgende prøver:
 - P-aminosyrer: 0,5 ml EDTA-plasma
 - U-organiske syrer: 10 ml spoturin
 - DNA: 1 ml EDTA-fuldblod
 - Prøverne skal fremsendes som **hasteprover** til CIMD, RH 4061. **Prøverne opbevares/fremsendes frosne** ^{note}
- Håndtering af upåvirket barn er som ved normalt barn; max fastetid 3 timer. Er der tvivl om barnets tilstand eller er barnet sygt, konfereres barnet med CIMD ved Allan M Lund, Sabine Grønborg eller Mette Ørngreen og der opstartes udredning og behandling som angivet i akut behandlingsvejledning for Tyrosinæmi (se LINK nedenfor). **Ved sygt barn, herunder leverpåvirkning, 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-tyrosin og U-succinylacetone, og kan efterfølgende bekræftes ved mutationsanalyse. CIMD udfærdiger samlet svar til lokale børneafdeling med kopi til SSI. CIMD svarer 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, der indkalder familien akut (se dog også ovenfor). Efterfølgende kontrol foregår i samarbejde mellem CIMD og lokale børneafdeling.

Information til forældre: Medfødt fejl i omsætningen af protein. Ubehandlet er der risiko for leversvigt og leverkræft. Behandlingen er livslang og består i en speciel ernæring og medicin. Behandlingen giver hos de fleste en god beskyttelse mod leverproblemer.

OMIM-Link: 276700

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.