

# Behandlingsprotokol Defekter i urinstofcyklus UCD

## 1. Sygdomsbeskrivelse

Forhøjet ammonium er resultatet af en defekt urinstofcyklus. Urinstofcyklus sørger for at nitrogen der stammer dels fra aminosyrer indtaget via kosten, dels fra den endogene proteinkatabolisme kan omdannes til urea og arginin kan syntetiseres. Urinstofcyklus omfatter seks konsekutive enzymatiske reaktioner og der er identificeret medfødte defekter i hvert af de enzymer, der katalyserer disse reaktioner. Autosomal recessiv arvegang er fælles for alle defekterne med undtagelse af ornitintranscarbamylasedefekt som er X-bunden recessiv. De kliniske symptomer er primært forårsaget af hyperammonæmi med encefalopati, koma og cerebralt ødem i de svære tilfælde, mens der ved de ofte senere debuterende mildere tilfælde ses intermitterende symptomer med psykomotorisk retardering, neurologiske og psykiatriske problemer samt gastro-intestinale og hepatiske symptomer.

Urinstofcyklusdefekterne kræver behandling dels intensivt i forbindelse med kriser, dels som en daglig mere forebyggende behandling. Den daglige forebyggende behandling består i de fleste tilfælde i diætetisk proteinrestriktion evt. med supplement af essentielle aminosyrer, tilskud af arginin, og medicinsk behandling, der øger nitrogenudskillelsen. Ved den akutte behandling begrænses proteinindtaget og der iværksættes et akutregime. Behandlingselementerne reducerer hyppigheden af og graden af hyperammonæmiske kriser og forbedrer dermed prognosen.

*Denne protokol bør anvendes som en guideline for behandlere på Rigshospitalet, og diætbehandling skal altid ske, i samråd med lægelig ekspert i metabolisme.*

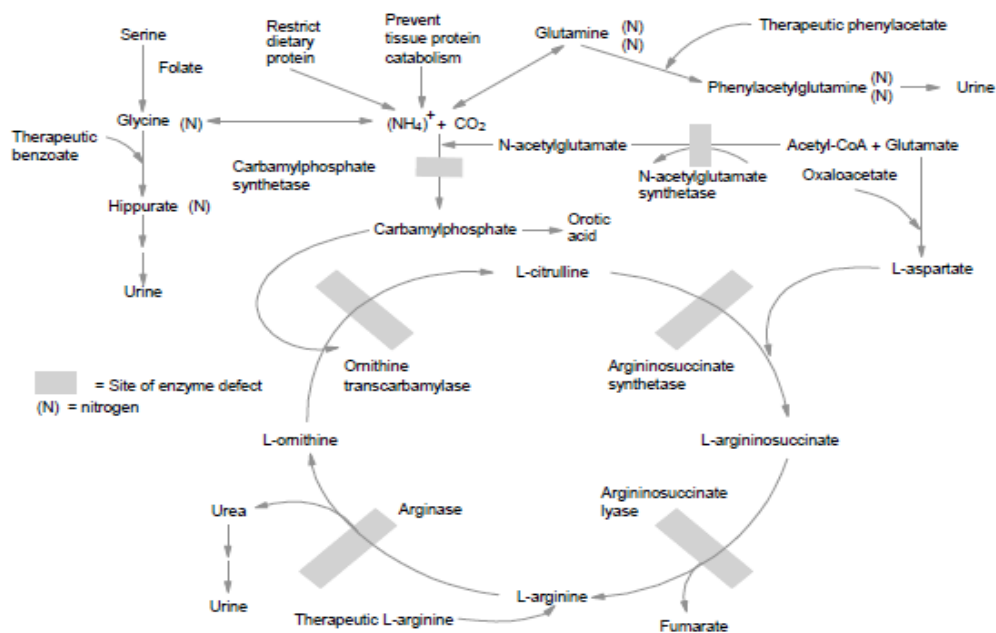


Illustration [Ref. 1]

## 2. Diætprincipper

- Proteinrestriktion mhp. at reducere behovet for nitrogen udskillelse
- Tilskud af L-arginin. Arginin bliver en essentiel aminosyre i de fleste urinstofcyklus defekter og virker katalyserende på urinstofcyklus (gives ikke ved Arginasedefekt)
- Evt. tilskud af L-citrullin, som virker katalyserende på urinstofcyklus ved at blive omdannet til arginin
- Evt. tilskud af essentielle aminosyrer og grene aminosyrer
- Energiindtaget skal være tilstrækkeligt for at forhindre katabolisme og deraf følgende hyperammonæmi
- Vitamin- og mineralindtaget skal opfylde Nordiske Næringsstof Anbefalinger

### 3. Diætbehandling

#### Protein

Indtaget vil være meget varierende afhængig af type af enzymdefekt og sværhedsgraden deraf.

0,83 – 2,2g/kg/dg

[Ref. 1,2]

Indtag af protein skal være tilstrækkeligt til at sikre normal vækst og udvikling.

Anbefalet dagligt indtag (g protein/kg kropsvægt/dg) fastsættes af lægelige ekspert i metabolisme ift. koncentrationen af p-aminosyrer, vækst, trivsel og barnets appetit.

#### Amning

- Amning er at foretrække, men kan oftest ikke gennemføres
- Hvis amning ikke fungerer, gives almindelig modermælkserstatning i afmålte reducerede mængder.

#### Overgangskost og fast føde

- Ved den tidlige overgangskost, introduceres mos og grød med lavt proteinindhold, f.eks. grød lavet på majs- eller ris mel tilsat maizena eller grøntsags- og frugtmos.
- Ved den sene overgangskost, gives fortsat mos og grød med lavt proteinindhold og lav-proteinprodukter kan introduceres.
- Fra 1 år: En stor del af barnets mad udgøres af lav-proteinprodukter.

Mængden af protein fordeles ligeligt på barnets måltider, hvoraf ét måltid gives før sengetid, for at reducere risikoen for natlig katabolisme. Måltidet før sengetid bør bidrage med 25 % af det daglige indtag af hhv. energi, protein og arginin/citrullin. [Ref. 2]

#### ▪ **Arginin**

100-600mg/kg/dg

(Gives ikke ved arginasedefekt)

#### ▪ **Citrullin**

100-250mg/kg/dg

#### ▪ **Essentielle aminosyrer (EAA) og grenede aminosyrer (BCAA)**

Ofte vil protein indtaget være så lavt, at det ikke kan sikre normal vækst og udvikling, og der gives derfor tilskud af essentielle aminosyrer.

20-30 % af proteinindtaget bør udgøres af EAA og fordeles på 3-4 doser.

Der er beskrevet lave p-BCAA niveauer hos patienter, der får natriumfenylbutyrat og tilskud af grenede aminosyrer er ofte nødvendigt. [Ref. 2]

#### Diætprodukter

|                              |  |  |
|------------------------------|--|--|
| <b>Nutricia/SHS</b>          | EAA tilskud<br>Essential Amino Acid Mix" | EAA tilskud med vit/min.<br>"Dialamine"  |
| <b>Vitaflo</b>               | EAA tilskud fra 3 år<br>"EAA Supplement" | BCAA tilskud fra 6 mdr.<br>"Solvil"      |
| <b>POA PharmaScandinavia</b> | MME 0-1 år<br>"UrC A Formula"            | EAA tilskud fra 1 år<br>"UrC B Formula"  |
| <b>metaX</b>                 | EAA tilskud fra 1-14 år<br>"plus8 KJ"    | EAA tilskud fra 15 år<br>"UrC B Formula" |

#### Energibehov

Energibehovet udregnes i henhold til Nordiske Næringsstof Rekommandationer og tilpasses barnets vækst.

## **Væske**

Efter første leveuge efter termin og vægt < 4999 g: 160 ml/kg/dg

| Vægt g   | 5000-5999 | 6000-6999 | 7000-7999 | 8000-8999 | 9000-9999 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| ml/kg/dg | 150       | 140       | 130       | 120       | 110       |

Vægt 10-20 kg: 1000 ml + 50 ml/kg over 10 kg

Vægt > 20 kg: 1500 ml + 25 ml/kg over 20 kg

[Ref. 4]

## **Fastetid**

Faste bør begrænses for at undgå akkumulation af p-ammonium og p-glutamin. [Ref. 1]  
Fastetiderne er baseret på nuværende praksis og med stor individuel variation.

- 0-1/2 år: Max 3 timers faste, dag og nat
- 1/2-1 år: Max 3-4 timers faste, dag og nat. Natlig fastetid kan evt. øges op til 6 timer
- 1-3 år: Max 3 timers faste i dagtimerne. Natlig fastetid kan evt. øges til 8 timer
- >3 år: Max 3 timers faste i dagtimerne. Natlig fastetid kan evt. øges til 8-12 timer

## **4. Medicinsk behandling**

### **Karnitin**

Ved karnitin mangel gives 25-100 mg/kg/dg. Fordeles på 2-3 doser i løbet af døgnet og gives i forbindelse med et måltid. [Ref. 2]

### **Natriumfenylbutarat (Ammonaps er po præparationen og Ambutyrate er iv præparationen)**

250 mg/kg/dg, dog stor individuel variation.

### **Natriumbenzoat (Amzoate er iv præparationen)**

250 mg/kg/dg, dog stor individuel variation.

### **Laksantia**

Movicol

- Udrensningsdosis ca. 1 g Movicol/kg fordelt på 2 doser.
- Ofte kan man dagen efter reducere dosis og i løbet af 3-7 dage overgå til vedligeholdelses dosis, der ofte er 0,25 g/kg.
- Efter 2 mdr. forsøges sep. Movicol.

[Ref. 3]

## **5. Opstart af behandling**

### **Ambulant**

Patienten indkaldes ambulant hurtigst muligt efter, at diagnosen er verificeret. Her gennemgås sygdomsbaggrund, prognose og diætens betydning. Familien introduceres til specialernæringsprodukterne og til principperne for diætbehandling. Ordination udstedes med oplysninger om, hvor specialernæringsprodukter rekvireres. Familien skal umiddelbart herefter, have udleveret diætplan mhp. opstart af diætbehandling i hjemmet. Hyppighed af blodprøvekontrol aftales med lægen.

### **Patienthotel**

Ved behov for hjælp til den praktiske administration af diæten, skal familierne have mulighed for at få støtte og vejledning i at beregne, blande og tilberede diæten fx via adgang til et af hospitalets køkkener mhp. oplæring. Det vil i nogle tilfælde være mest hensigtsmæssigt, at familierne får ophold på Patienthotellet i den forbindelse.

I mange tilfælde vil der være behov for et indlæggelsesforløb i børneafdelingen.

### **Indlæggelse**

Patienten tilses hurtigst muligt efter, at diagnosen er verificeret og der udarbejdes diætplan. Familien instrueres i diætplan og den praktiske administration heraf. Patienten tilses dagligt under indlæggelse mhp. trivsel og løbende revidering af diætplan.

## **6. Monitorering**

### **Trivsel**

- Opfølgning og evt. justering af diæten det første leveår
  - 0-6 mdr. hver 2. uge
  - 6-12 mdr. hver 4. uge

Derefter justeres diæten ved hver amb. kontrol

### **Amb. Kontrol**

Amb. kontrol inkluderer: Gennemgang af diætplan herunder proteinordination og fastetider, opdatering af akutregime, antropometriske målinger, objektiv undersøgelse og blodprøver herunder måling af ammonium, p-aminosyrer og p-acylkarnitiner. Blodprøverne tages efter max acceptabel fastetid (2-4 timers postprandialt). Neuropsykologisk undersøgelse, DXA- og MR-scanning, samt ultralyd af abdomen gennemføres individuelt.

- Kostregistrering foretages i minimum et døgn forud for hver amb. kontrol, evt. suppleret med en 3- dages kostregistrering i en periode inden amb. kontrol. Til beregning og analyse af kostregistrering beregnes min. 14 dage.
- Hyppighed for amb. kontrol
  - 0-1 år: Amb. Kontrol hver 3. mdr.
    1. besøg: Information om sygdommen
    2. besøg: Information om overgangskost og beregning af protein
    3. besøg: Beregning af protein/energi samt introduktion til LP-produkter
    4. besøg: Information om hjemme akutregime
  - 1-6 år: Amb. Kontrol hver 4-6. mdr.
  - >6 år: Amb. Kontrol hver 6-12. mdr. afhængig af kliniske problemstillinger
- Blodprøver: p-ammonium, p-aminosyrer, p-acylkarnitiner, essentielle fedtsyrer, trivsels- og ernæringsprøver

## **7. Akutregime**

Ved opkastning, diarre, feber (over 38,5) eller hvis patienten er kontaktmæssig fjern eller har nedsat appetit skal akutregimet følges. Så vidt muligt forsætter barnet med tilskud af essentielle og grenede aminosyrer

- For nærmere information omkring akutregimet se særskilt vejledning for hhv. hjemme akutregime (oral behandling evt. ved brug af sonde) eller lægeligt akutregime.

## **8. Særlige forhold omkring enkelte urinstofcyklusdefekter**

Ovenstående diætbehandling er retningsgivende for alle urinstofcyklusdefekter. Særlige forhold er beskrevet i nedenstående, men der vil være store individuelle variationer. [Ref. 2]

### **N-acetylglutamat syntase defekt**

Patienter med N-acetylglutamatsyntasedefekt, der behandles med Carbaglu (N-acetylglutaminsyre), behøver ingen proteinrestriktion eller anden medikamentel behandling undtaget ved metaboliske kriser.

### **Ornitintranscarbamylase defekt**

Tilskud af L-citrullin kan være en fordel fremfor L-arginin. Piger med en mildere grad af sygdommen, har ofte en let eller slet ingen proteinrestriktion.

### **Arginase defekt**

Mål for behandling er p-arginin <200 µmol/L, og derfor er der en høj grad af proteinrestriktion samt et øget behov for tilskud af essentielle aminosyrer (op til 50% af det totale proteinbehov).

## 9. Socialrådgiver

Når diagnosen er bekræftet kontakter den lægelige ekspert i metabolisme socialrådgiveren mhp. kontakt til hjemkommunen og ansøgning om tilskud til:

- Arginin, EAA/BCAA, der købes fra Nutricia, Vitaflo, metaX og/eller POA Pharma Scandinavia
- Lavproteinprodukter, der købes hos Allergikost, PKU-GLU og Nutricia
- Vægt til hjemmet samt en transportabel vægt ved afvejning af diætprodukt og evt. medicin. Typisk bestilles: "Skolevægt type EMB 1200-1" og "Lommevægt type TEB 200-1" fra Instrumentbutikken
- Tabt arbejdsfortjeneste, idet barnet grundet infektionsrisiko anbefales at blive passet hjemme de to første leveår.

### Referencer:

1. Acosta P.B, Yannicelli S. The Ross Metabolic Formula System: Nutritional Support Protocols, 4th edition Ross Products Division, Columbus 2001.
2. Haerberle J et al. Suggested Guidelines for the Diagnosis and Management of Urea Cycle Disorders, Orphanet Journal of Rare Diseases (2012)7:32
3. Børch K., 2009, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
4. Lundstrøm, K.E, 2011, Væskebehov, Instruks, Neonatal klinikken GN, Rigshospitalet