

MCADD Årsmøde 2015

Allan M Lund

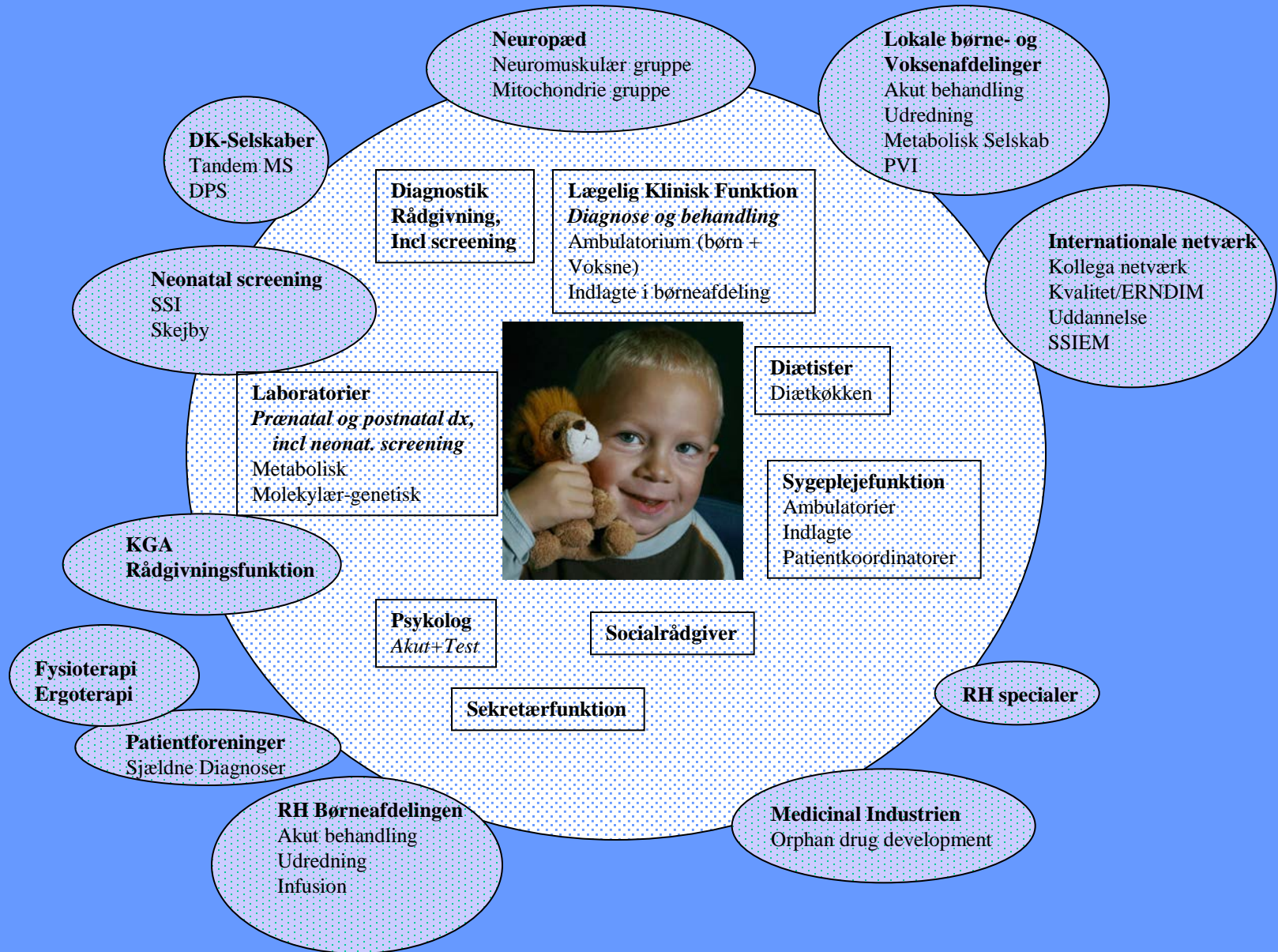
Center for Medfødte Stofskiftesygdomme

Rigshospitalet

MCADD Årsmøde 2015

- CMS
- Lidt MCADD baggrundsviden
- Danmarks MCADD population
- Akut regimer
- Anbefalinger for fedt i MCADD mad
- *Spørgsmål tager vi løbende*

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme



MCADD i CMS

Centrets funktioner

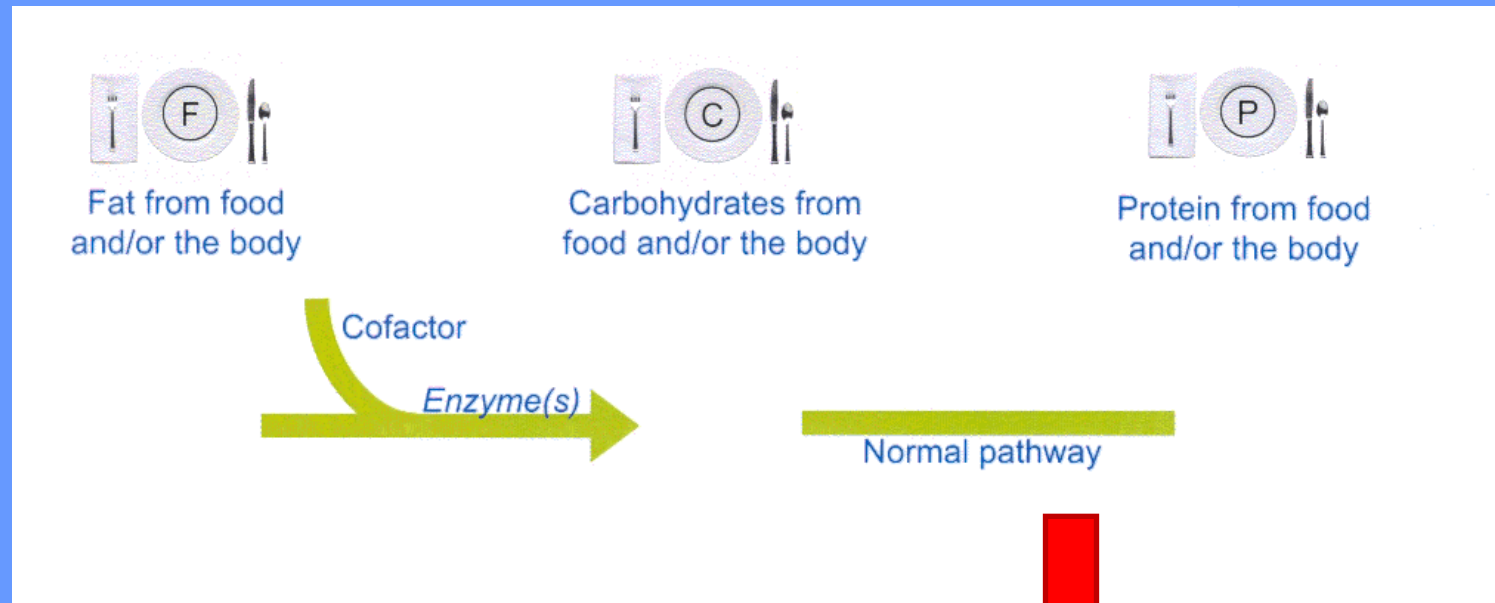
- Medvirker ved udredning af screen-positive i neonatale screening, herunder MCADD
 - Der vejledes om udredning på lokalsygehus med diverse prøver til Klinisk Genetisk Afdeling og Skejby
- Tilbud om opfølgning til alle med bekræftet diagnose (jævnfør SST specialevejledning)
 - Lægelig rådgivning, incl. genetisk rådgivning
 - Diætvejledning
 - » Dagligdag
 - » Akutregimer OBS: opdatering og check af forståelse
 - Barnets trivsel
 - Biokemisk kontrol
 - Sociale og psykologiske aspekter
 - Samarbejde med lokale læger og patientforening
- Videns/forskningscenter

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme - personale

- Diætister
 - Helle Vestergaard
 - Camilla Henriksen
 - Ann Roskjær
- Sygeplejersker
 - Elisabeth Amstrup
 - Ea Lilleås
 - Bolette Pedersen
- Socialrådgiver
 - Merete Gabay
- Sekretærer
- Læger
 - Christine i Dali
 - Lise Aksglaede
 - Allan Lund
- Laboratorium
 - Mette Christensen
 - Flemming Wibrand
 - Rie Jäepelt
 - Morten Dunø
- Teknikere

MCADD baggrundsviden

Energi og substratkilder



ENERGI

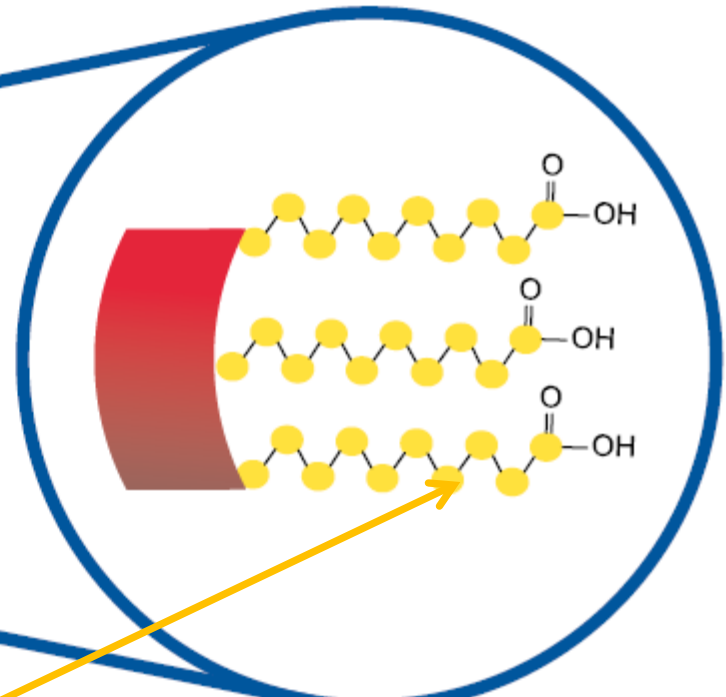
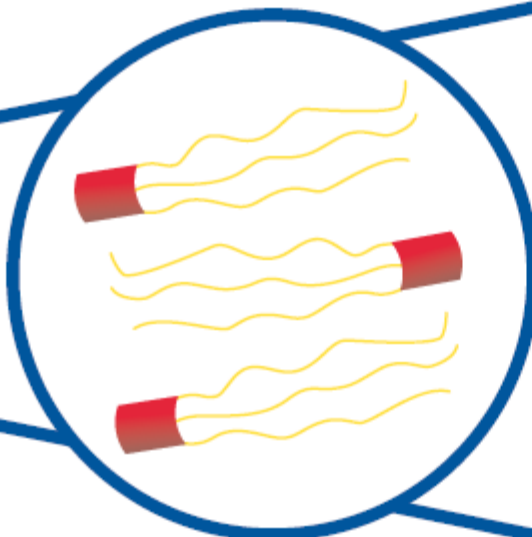


Fats

A triglyceride is made up of glycerol and three fatty acids.

...contains molecules called triglycerides.

Fat in food and in our bodies...

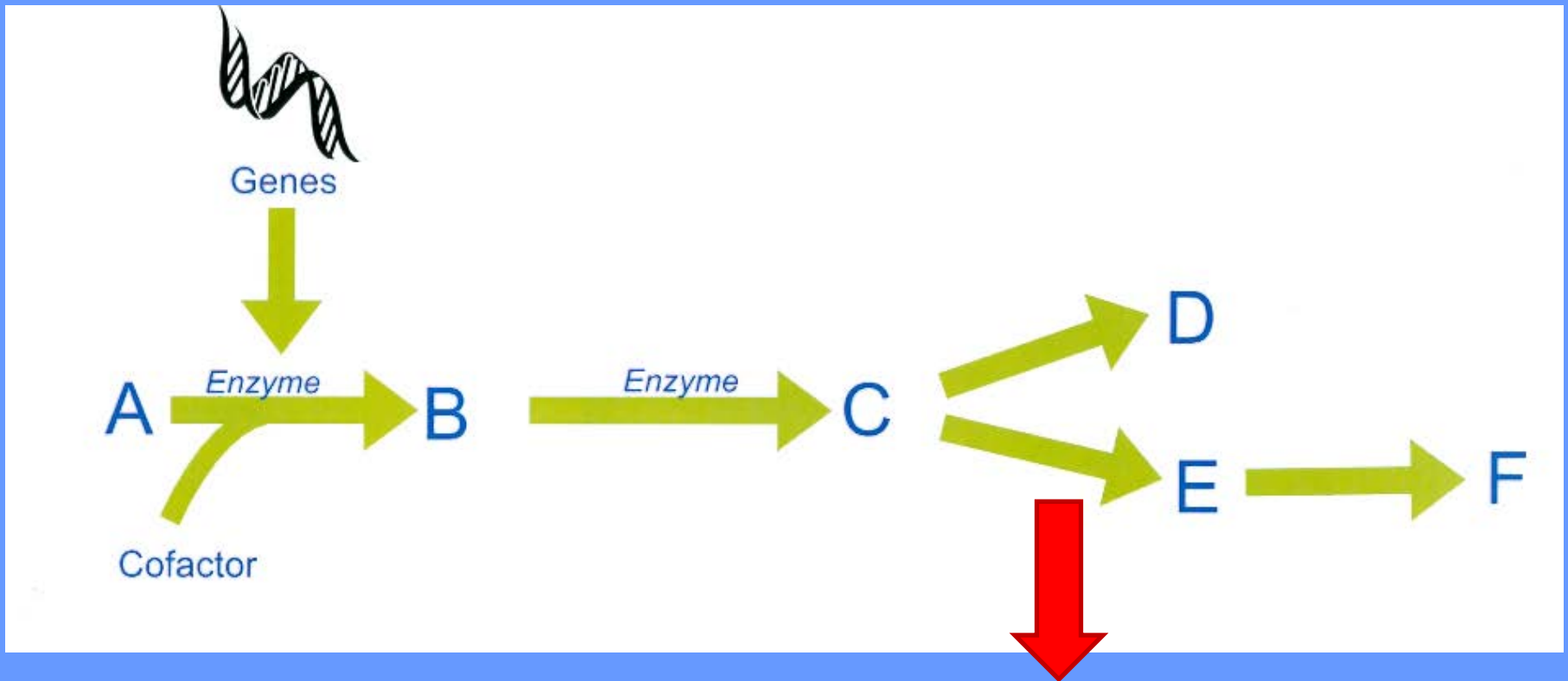


En af substratkilderne er fedt

Alt efter længden opdeles **fatty acids** i korte, mellemlange og lange.

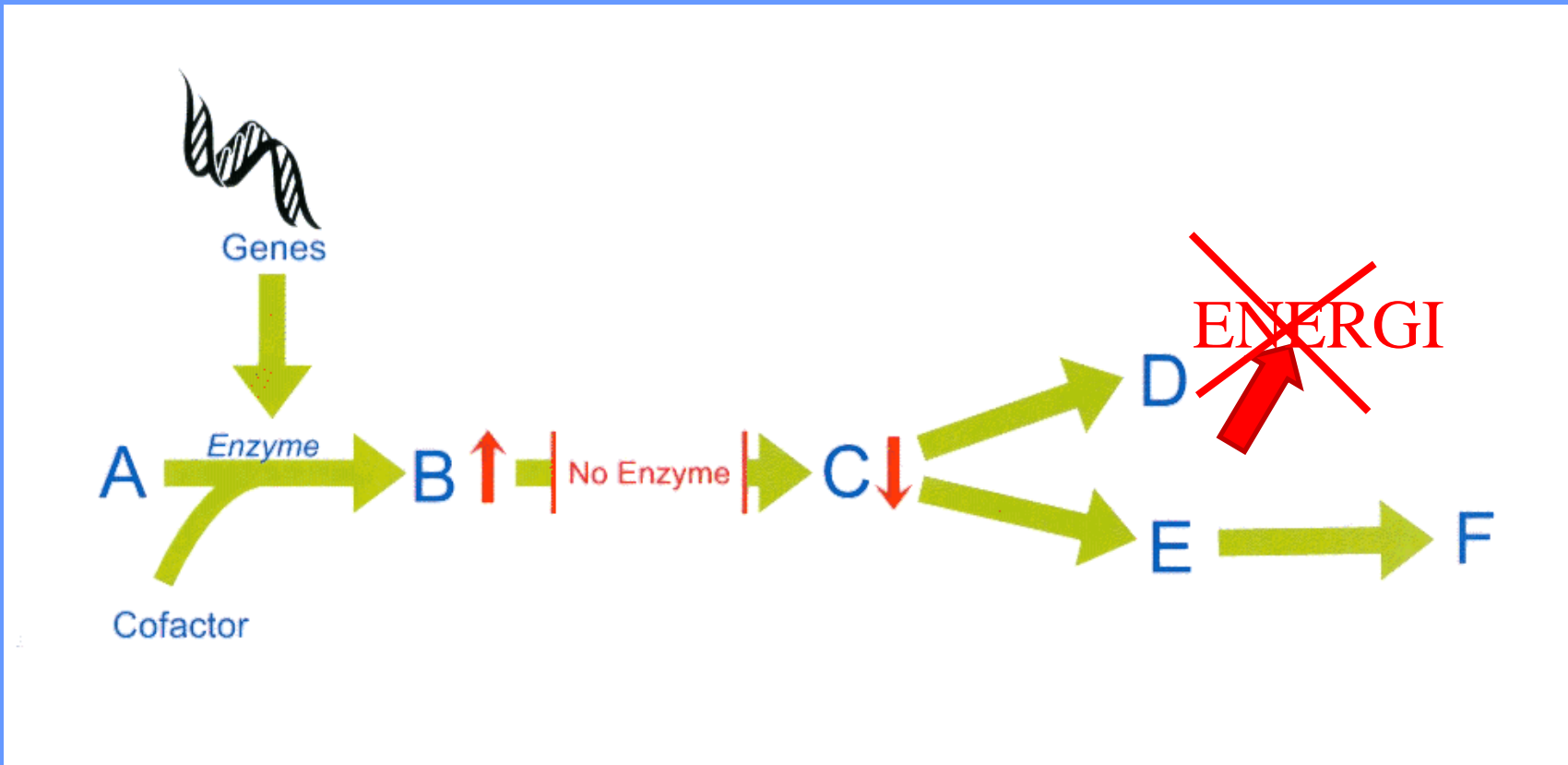
De tilsvarende triglycerider kaldes **SCT, MCT og LCT**

Enzymer omsætter substraterne,
fx **fedtsyrer**, herunder **MCT**



ENERGI

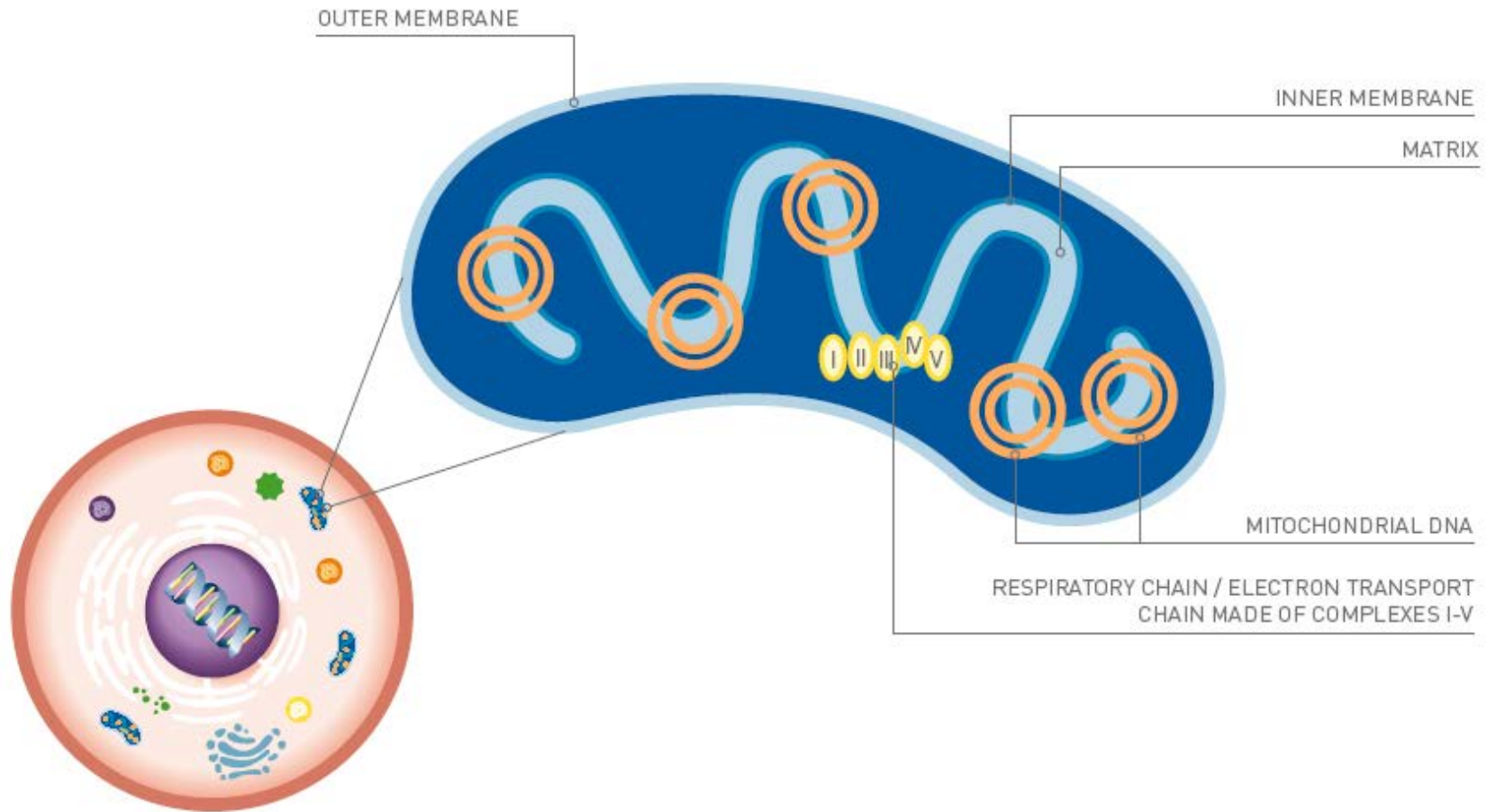
Stofskiftesygdomme opstår, når et enzym er defekt



- 1) Ophobning af substrat
- 2) Mangel på produkt/energi

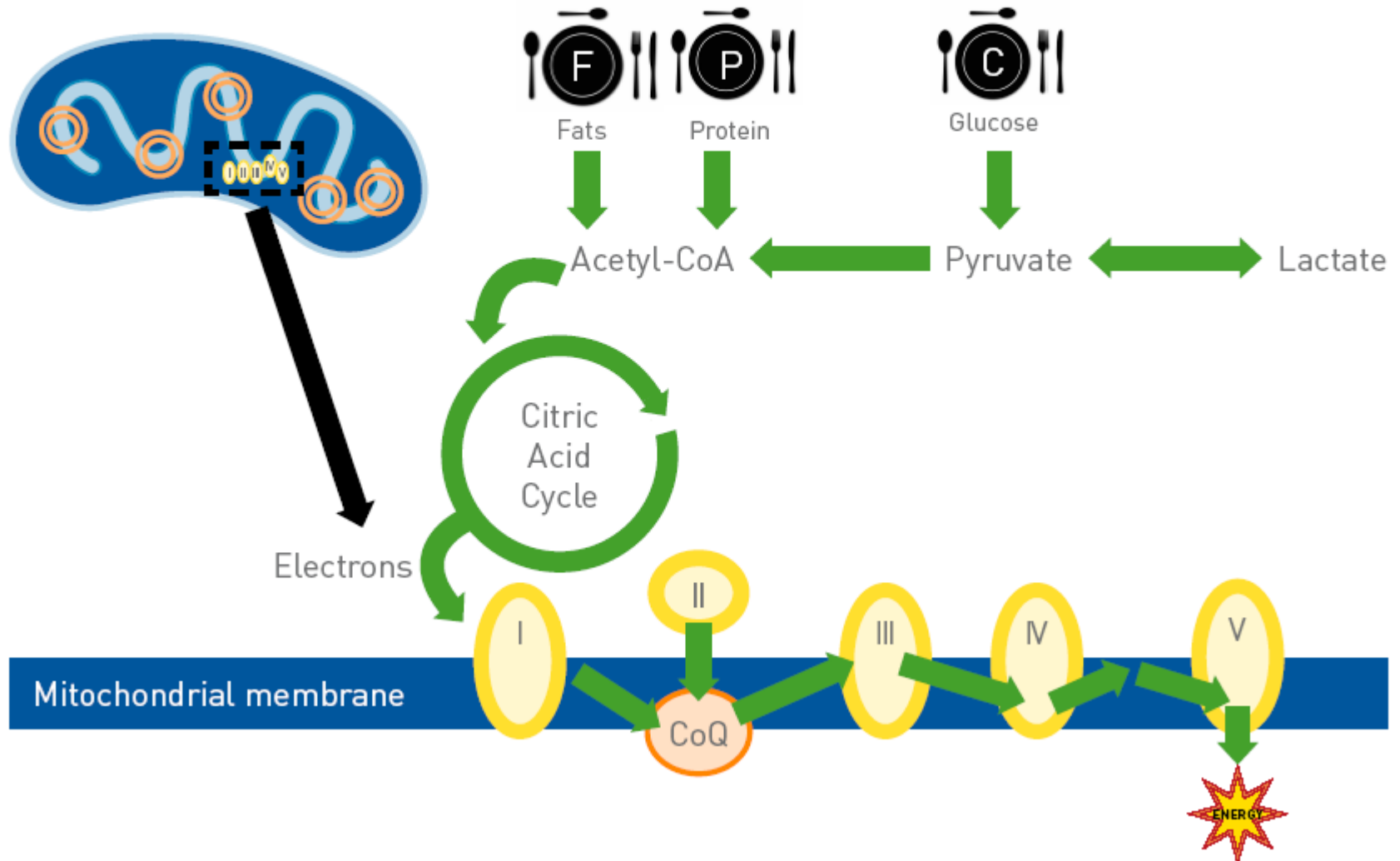
Sygdom

Mitochondria



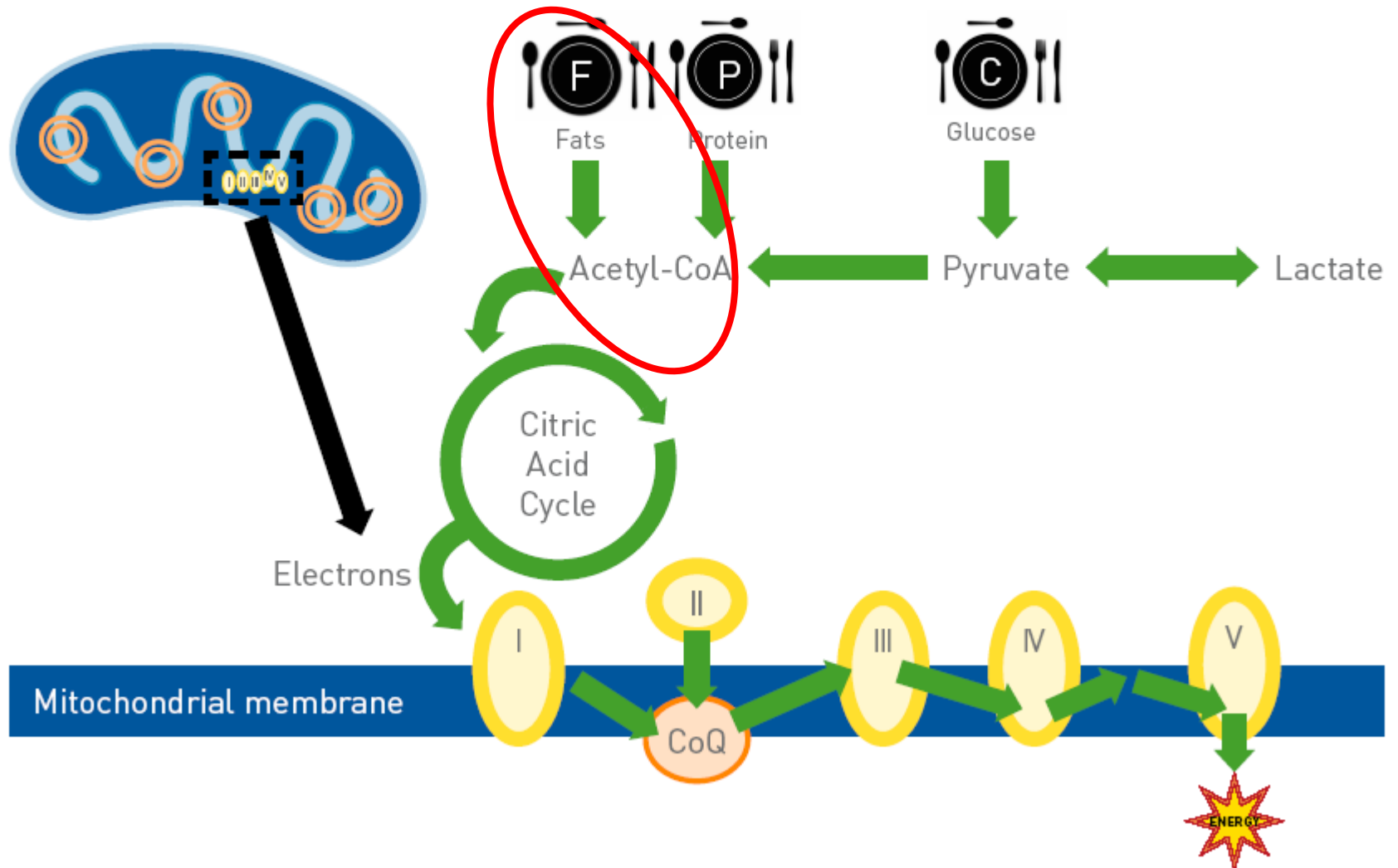
Electron Transport Chain

Occurring across most tissues...



Electron Transport Chain

Occurring across most tissues...

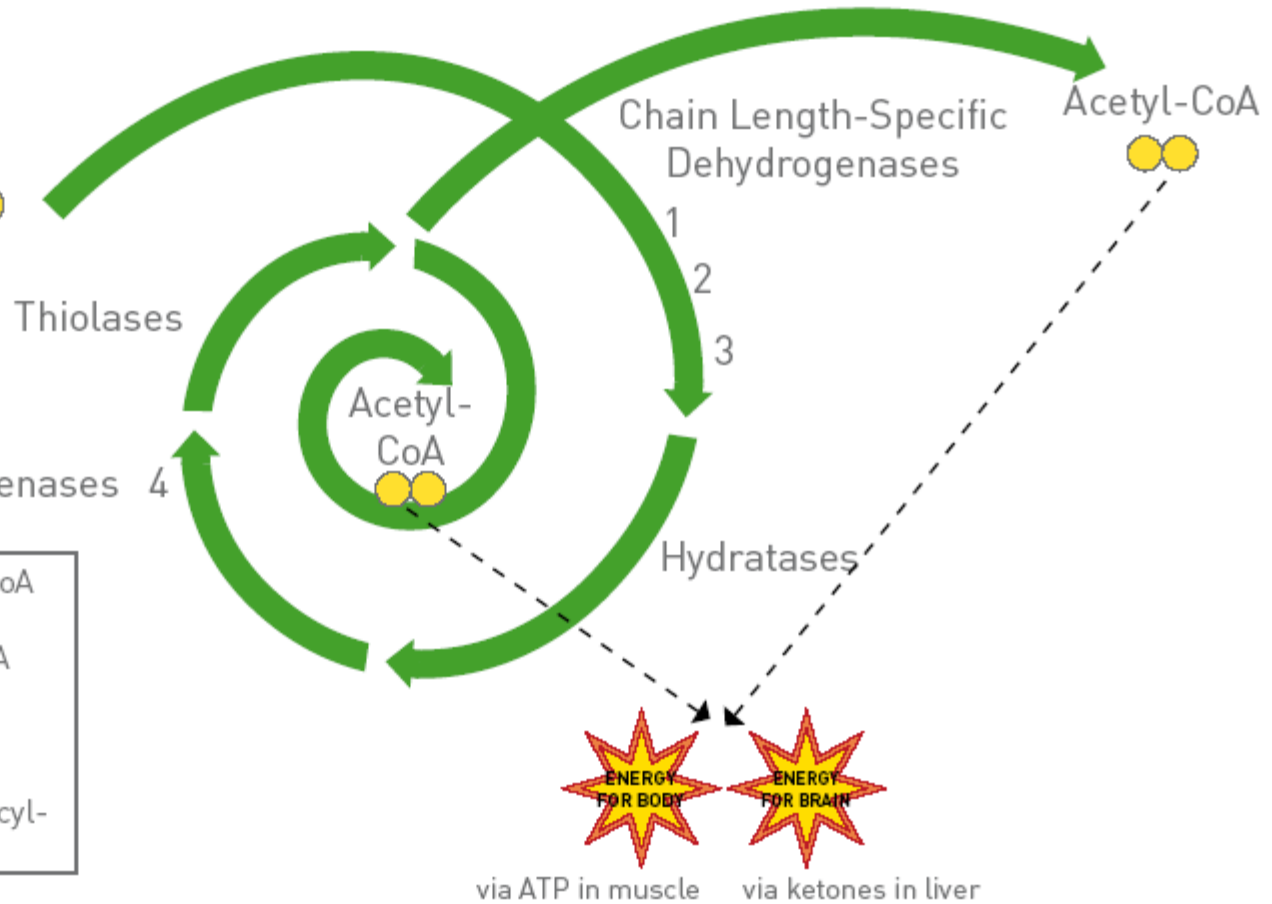



Fatty Acid Oxidation

*Occurring mainly
in the heart, muscle,
and liver...*



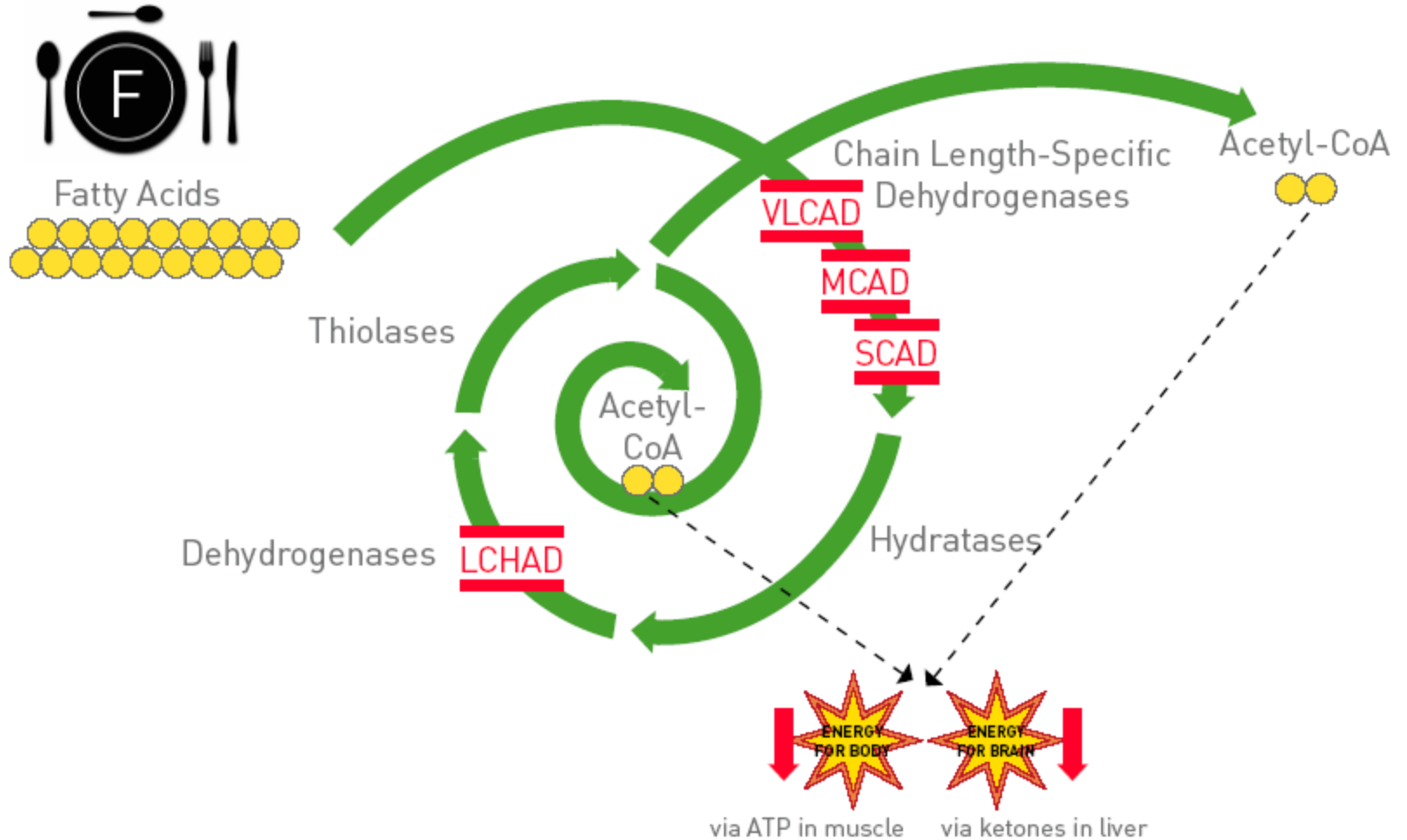
Fatty Acids



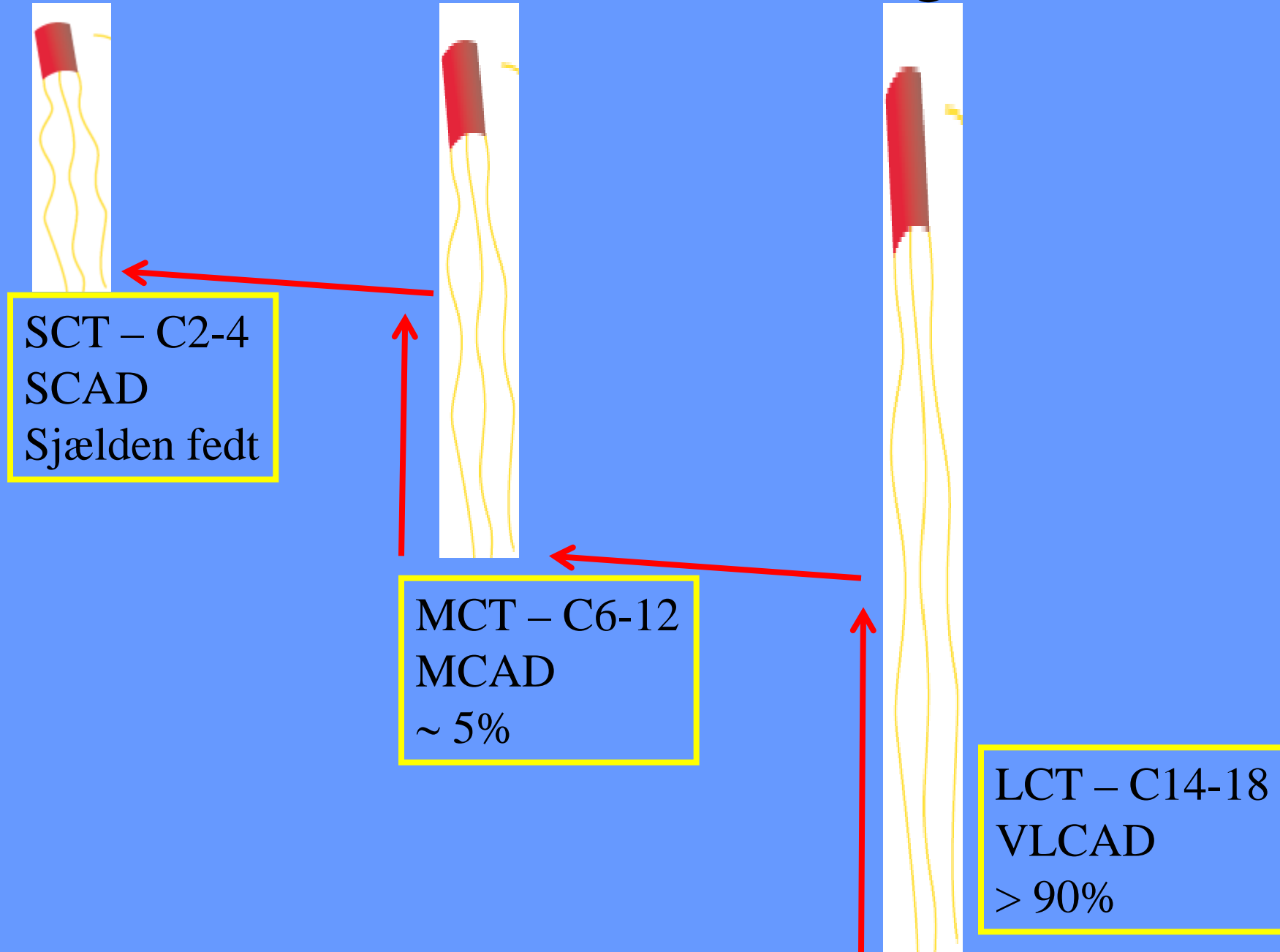
- 
1. Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase
 2. Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase
 3. Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase
 4. Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase

Fatty Acid Oxidation

*Occurring mainly
in the heart, muscle,
and liver...*

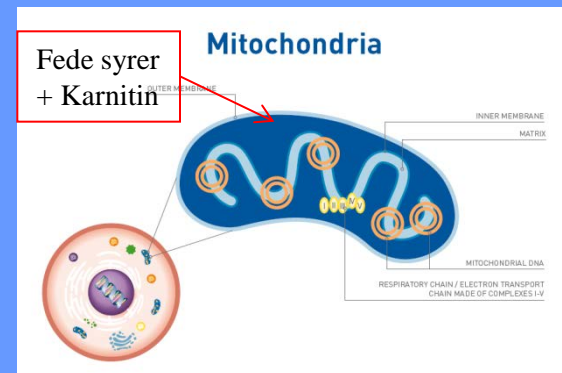


Kortkædet – mellemkædet - langkædet fedt

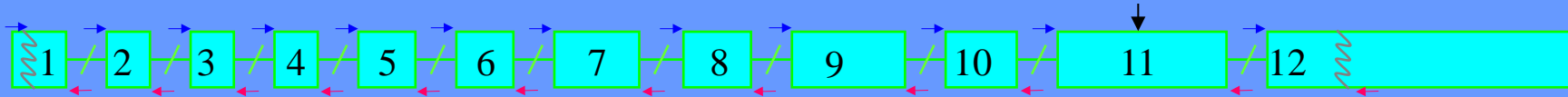


Energimangel ved MCADD

- Nedsat ATP-dannelse fra fede syrer
 - Kun ca. halvdelen af LCT og ikke MCT, dog OBS overlappende kædespecificitet af VLCAD og MCAD
 - Primær energimangel
- Ophobning af toksiske Acyl-CoA forbindelser
 - Hæmmer sekundært energidannelsen – påvirker fx hjernen
 - Reduceret mængde CoA (aktiverer substrater til forbrænding)
- Reduceret mængde karnitin
 - sekundær energimangel
- Nedsat ketonstofdannelse
 - – endnu et substrat mangler
- Betydning primært ved
 - *FASTE, SYGDOM, vaccination, fysisk aktivitet*
 - I det daglige er bidraget fra den ½ forbrænding af LCT OK



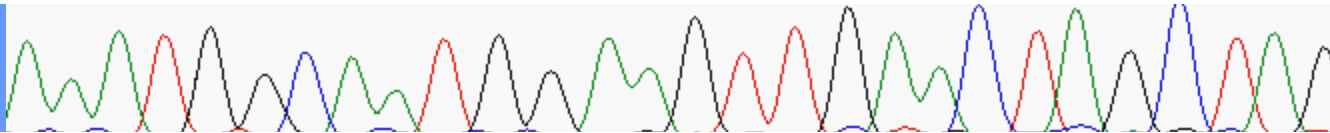
MCADD er arvelig – Defekter i ACADM



c.985A>G

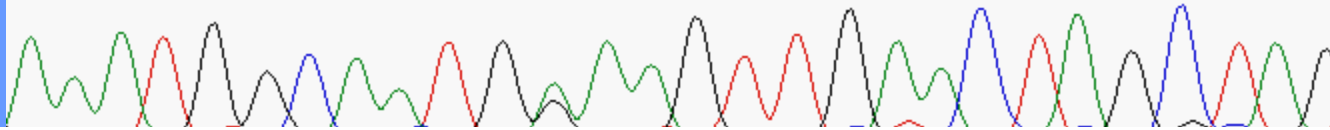
PCR

AAATGGCAATGGAAAGTTGAACTAGCTA



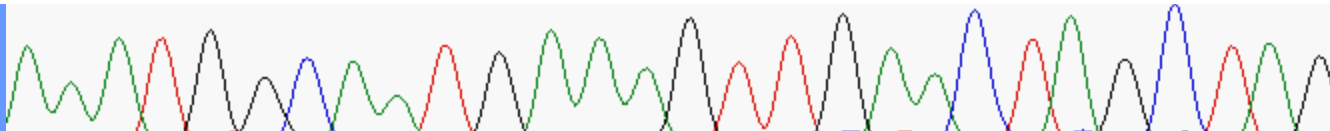
Patient c.985
G/G

AAATGGCAATGG/AAAAGTTGAACTAGCT



Bærer c.985
A/G

AAATGGCAATGAAAAGTTGAACTAGCTA



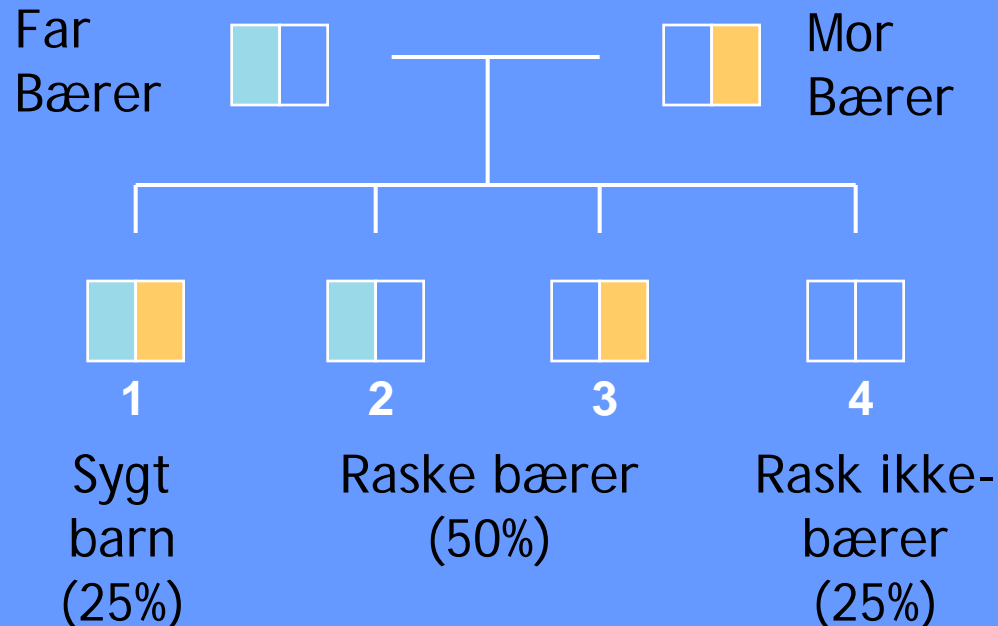
Kontrol
c.985A/A

SEKVENTERING

Mange andre mutationer med forskellig effekt og betydning

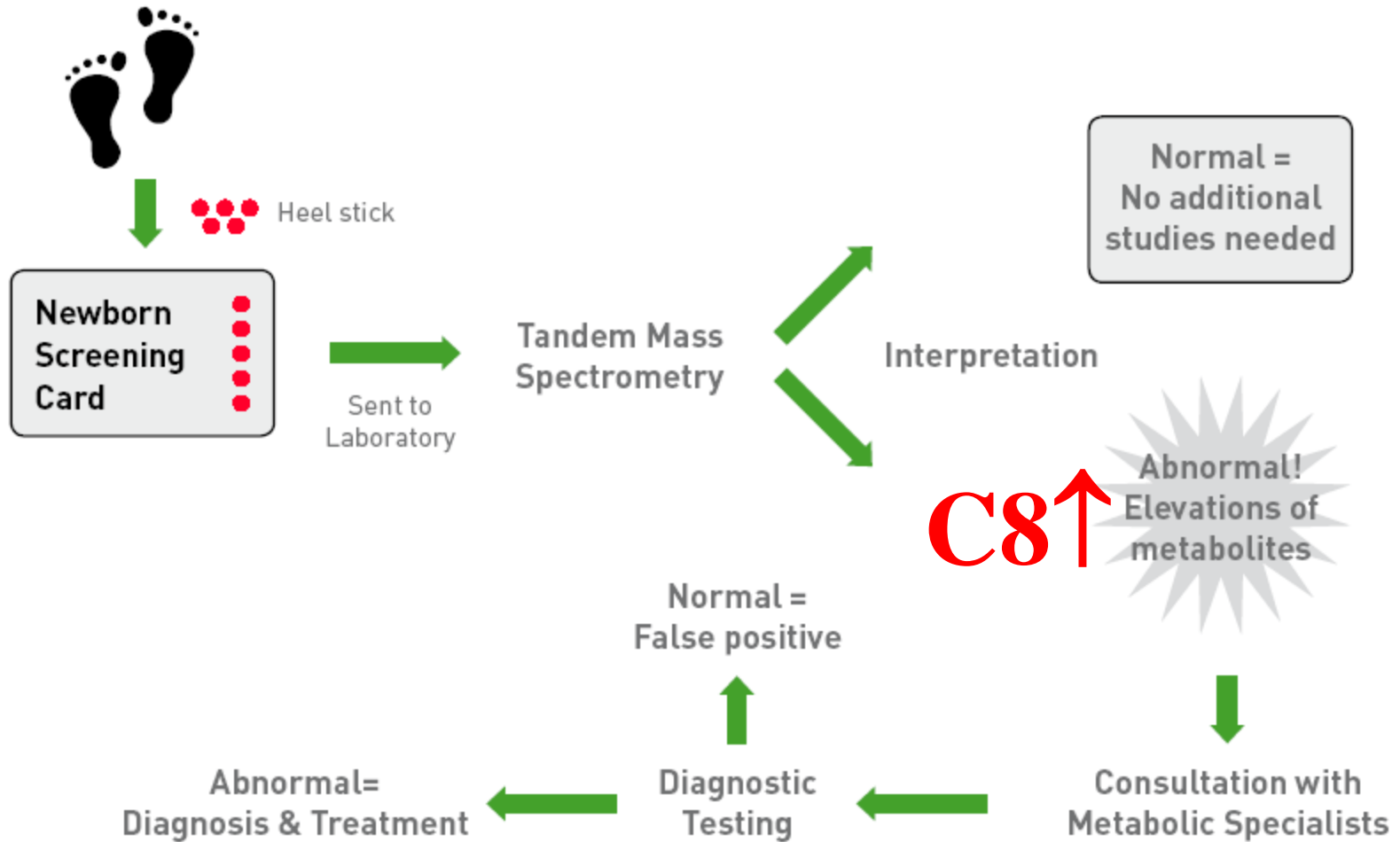
MCAD er arvelig

- Alle mennesker bærer på flere autosomalt recessive sygdomsgener – vi ved det ikke og de generer os ikke, før vi møder en partner med samme sygdoms gen



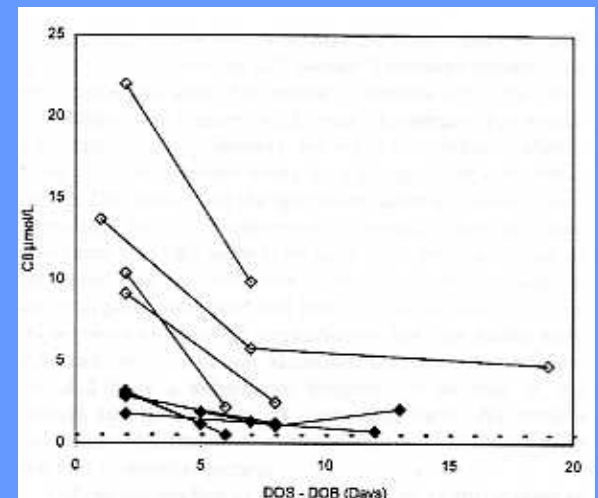
- Risikoen er lille, fordi antallet af bærere er få
 - Sygdomshyppighed = 1:10000 dvs bærerhyppighed ca. 1:50

Newborn Screening



Neonatal screening

- Pilot projekt fra 2002-2009
- Fra 020209
 - MCADD rutine-screening
 - Fremrykket prøvetagningstidspunkt (48-72 timer)
 - FLERE FALSK POSITIVE
 - » Oftest bærere
 - » Intet stort problem



DK MCADD population

- 19 patienter fundet før 2002 (1:39000)
 - Dødelighed **28%**
 - Neurologiske skader blandt overlevende **21%**
- 75 fundet ved screening siden 2002 (1:9000)
(+ 1 mor)
 - Ingen døde og ingen har neurologiske skader
 - Nogle psykologiske konsekvenser, herunder spisevægring
 - En del akut regime behandlinger hjemme og under indlæggelser

MCAD

Klinik og naturhistorie for A985G

- Uden screening
 - Tidlig debut med hypoketotisk hypoglykæmi, encefalopati/koma, kardiomyopati, hepatomegali
 - Debut ofte i forbindelse med febersygdom eller faste
 - Episodisk forløb
 - 25% dødelighed (DK 28%)
 - 25% neurologiske sequelae hos overlevende (DK 21%)
 - Pludselig død af søskende hos 20%
 - *Efter diagnose*
 - *ingen dødsfald*
 - *normal neurologi*
 - Wilcken et al. 2004+1994, Iafolla et al. 1994, Wilson et al. 1999

Hvorfor flere fundet efter neonatalscreening?

- Nogle døde, nogle udiagnosticeret
- Ændret mutationsspektrum:
 - Før screening sås klassiske 985-mutation hos 80%
 - Efter screening 985-mutation hos 50% i DK
 - Flere har milde(re) mutationer? Ja, men slet ikke alle:
 - 80% har sikker patogen genotype, som giver sygdom
 - Kan vi bruge mutationerne til noget?
 - 985-mutationen: *hele kliniske spektrum set*
 - Mange milde mutationer: *hele kliniske spektrum set*
 - Er c.199T>C og c.127G>A undtagelser??
 - Fortsat store diskussioner af betydningen af c.199T>C
 - » Australien rapporterer ikke, resten af verden gør
 - » Nyligt (2015) tysk studie: 2/11 c.199T>C/985A>G debuterede med neonatal dekomensation!!!
 - » Flest er enige om at behandle ens

MCADD - BEHANDLING

- Stort set normal kost
 - Fedt-E% = 30% = lille restriktion i forhold til danske spisevaner, men ikke i forhold til DK rekommandationer
 - MCT kontraindiceret (fx kokos i store mængder)
 - Amning mulig
- Regelmæssig kost; aften og morgenmåltid et krav
- Korte fastlagte fasteperioder
 - > 1 år er fastetiden ca. 12 timer
- AKUTREGIME BEHANDLING

PROFYLAKSE

- Forebygge interkurrent sygdom
 - Vaccinationer
 - Pasningsorlov (op til 2 års-alder afhængig af familie og barn)
 - Små institutioner med gode vaner
- Kalkuler kalorieindtag og relater til barnets vækst, pubertet, aktivitet etc
 - *Dvs. vurdering ved spec.klinisk diætist mindst årligt, incl. kostregistrering*
- Følge P-karnitin regelmæssigt; substitution hvis fri fraktion under 12 microM, ca. 30% i DK
- Planlægge operative indgreb nøje
- *Grundig og gentagen information* om akut behandling til familien

PROGNOSE EFTER SCREENING

- Normal fysisk udvikling
- Normal psykisk udvikling
 - (MEN nogen psykisk belastning af familier – dårligt belyst!)
- Ingen egentlige kriser
 - Blandt 2 ikke-screenede var 3 kriser
- Ingen dødsfald i Danmark
 - Det er der i andre lande
 - » Før neonatal screeningsvar
 - » Efter neonatal screeningsvar ved *svigt i akut regime behandling*

Død trods neonatal screening!!

- Fx artikel af Yusupov et al. 2010
 - 4 MCADD børn fundet ved neonatal screening og senere døde ved ”pludselig uventet spædbarnsdød”
 - 2 var c.985A>G homozygote, 2 var compound heterozygote
 - Opkastning/diarre forud for dødsfaldet (også meget hyppig udløsende faktor hos andre MCAD børn og voksne), der er døde.

Historierne om tabet af de fire neonatal screenede MCADD børn

- Case 1 (13 måneder): mad 3 gange om dagen, *droppede ud af kontrol*. Død efter opkastninger
- Case 2 (3,5 år): mellemørebetændelse gennem 5 dage, opkastning på 6. dag. *Akut regime ikke iværksat* og dør
- Case 3 (7 måneder): opkastning og tages til hospital: ingen grund til behandling; sendes hjem; *intet akut regime*. Død med tegn på hjerneødem og fedtlever
- Case 4 (13 måneder): kompliceret og svag social baggrund. Efter opkastning bragt på hospital og fik iv. væske. Hjemsendt efter 1 dag, men kaster op hjemme og tages ikke på hospital igen og *får ikke akut regime*. Dør.

Nødvendige tiltag for at undgå død af MCADD børn

- Information, opdatering af akut regimer, check af at de forstås – en lille eksamen hver gang
- Regelmæssig kontrol i metabolisk center med gentagelse af information
- Psykosocial evaluering af familierne
 - Opsøgende aktivitet fra det metaboliske center til ressourcensvage familier
- Information til lokale hospitaler om nødvendigheden af prompte vurdering/behandling af syge børn

Gentagelse/eksamen er måske også/især vigtig for unge og voksne

- Schatz et al. ”As they appear entirely healthy, despite having a risk of disease, this risk and the need for preventive measures may be easily undervalued and forgotten about by the adolescent and young adult”
- **REGELMÆSSIGE KONTROLLER ER ESSENTIELLE**
(Schatz et al. og Lund et al. 2010)
 - Fortsat uddannelse, check af forståelses-niveau
 - Alkohol, narkotika, faste, fysisk aktivitet, væggtab, graviditet, operationer
 - Akut regime opdatering

Akut regimer

- Princip ved MCADD
 - Tilføre en maximal mængde kalorier i form af kulhydrat
 - Slukke for fedtforbrænding og mobilisering af fedt fra fedtdepoter ved at give kulhydrat
 - » Begge dele minimerer såkaldt katabolisme
- Hjemmeakutregime
 - Give kulhydratdrik (Maxijul, Fantomalt, Energi+) hver anden time dag og nat
 - 3 stadier:
 - 1) Opstart akut regime og giv 3-6 drikke og revurder effekt. Er barnet OK afsluttes akutregimet, ellers gås til stadie 2
 - 2) Fortsæt akut regime drikken hver anden time til max 2 døgn. Hvis barnet bliver dårligere, ikke accepterer regimet, kaster op eller varighed af akut regime er > 2 døgn gås til stadie 3
 - 3) Barnet tages på hospital

Akut regime - hospital

- Der skelnes mellem ”profylakse” henvendelser og ”krise” henvendelser
 - *Lægelig og biokemisk vurdering gøres altid ved begge typer henvendelser ved henvendelsen (basis måling)*
- Profylakse (> 90% af henvendelse i DK)
 - Barnet vil ikke spise, har haft få opkastninger, lette tegn på infektion, er uden bevidsthedspåvirkning og uden biokemiske tegn på stofskiftemæssig uligevægt
 - » Forsøge at gennemføre oralt regime eller via sonde
 - » Biokemisk monitorering udover basisvurdering er *ikke* nødvendig
- Krise
 - Barnet er bevidsthedspåvirket eller haft gentagne opkastninger eller har svær infektion eller biokemiske tegn på stofskiftemæssig uligevægt
 - » Opstart glukose 10% iv
 - » Biokemisk monitorering afhængig af situation og udgangsværdier

Generel vejledning for behandling af børn med mellem-kædet acyl-CoA dehydrogenase defekt (MCADD) under interkurrent sygdom og ved akutte stofskiftekriser.

MCADD er den hyppigste arvelige stofskiftesygdom i forbrændingen af fedt og er forårsaget af defekt beta-oxidation af mellem-kædede fede syrer.

Langtidsbehandling: Patienterne behøver ingen speciel diæt udover at fedtindtaget skal være på $\leq 30E\%$. Enkelte patienter får i perioder karnitin tilskud (100 mg/kg/døgn). Kosten skal gives regelmæssigt med overholdelse af fastsatte grænser for faste.

Akutbehandling: Infektion, opkastning og faste kan lede til svær sygdom med bevidsthedspåvirkning og risiko for pludselig død pga. ophobning af toksiske biprodukter fra den defekte beta-oxidation og energimangel med hypoketose og hypoglykæmi (et sent og alvorligt symptom). Behandlingens mål er at minimere mobilisering af fedt ved at tilbyde rigeligt glukose, enteralt eller IV:

- minimere fedt indtag = *fjerne/minimere fedt i barnets mad*
- forhindre katabolisme, herunder mobilisering af fedt = *give ekstra energi i form af glukose*
- evt. øge udskillelsen af toksiske biprodukter = *give karnitin (kun i meget alvorlige tilfælde)*

Hvis en familie kontakter hospitalet pga barnets interkurrente sygdom er det vigtigt at sikre at:

- hjemmeakutregime er startet
- familien hurtigt kommer til hospitalet, hvis hjemmeakutregime ikke kan gennemføres
- de medbringer al barnets medicin, specielle diætprodukter og hjemmeakutregime fra Børneernæringsenheden

Behandling i hjemmet med akutregime (se også akutregime fra Børneernæringsenheden)

Hjemmeakutregime startes på forældrenes vurdering af barnets symptomer. Symptomer på MCADD er uspecifikke og varierer fra barn til barn.

Bevidsthedspåvirkning, gentagne opkastninger, temperatur over 38.5C og vedvarende spisevægring fører altid til opstart af akutregimet.

Akutregime: Al barnets almindelige mad stoppes. Såfremt barnet får karnitin fordobles dosis ved at halvere intervallet mellem doseringer. Der gives akutregimedrik (se skema) i følgende stadier:

- Stadie 1. Giv barnet akutregimedrikken hver 2. time i 4 – 6 timer. Hvis barnet har fået det godt på det tidspunkt, får det igen sædvanlig diæt, og akutregimet er slut. Ved fortsat sygdom fortsættes til stadie 2
- Stadie 2. Fortsæt akutregimedrikken hver 2. time dag og nat i maksimalt 2 døgn. Såfremt barnet ikke får det bedre, ikke vil acceptere akutregimet, kaster alt op, har svær diarré eller hvis varighed af akutregimet er over 2 døgn forsættes til stadie 3
- Stadie 3. Lokalt hospital (eller kontaktlæge/-diætist på Rigshospitalet) kontaktes mhp. vurdering.

Akutregimedrikken (glukose polymer) kan gives oralt eller via sonde. Mængder: se tabellen.

Glukose polymer kan være Maxijul, Fantomalt, Polycal, Energi Plus eller lignende.

Nogle børn foretrækker mere fast, sukkerholdig føde – se akutregime fra Børneernæringsenheden. AKUTREGIMEDRIKKEN EFTER ALDER (oralt/sonde regime)

Alder (år)	Glukose polymer koncentration (g/100ml)	Totalt dags volumen
0-½	10 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	200 ml/kg
½-1	10 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	150 ml/kg
1-2	15 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	95 ml/kg
2-6	20 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	1200 ml
6-10	20 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	1500 ml
>10	25 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	2000 ml

3. Biokemisk vurdering ved begge typer af henvendelser: syre-base status, glukose, karbamid, elektrolytter, leverenzymmer, infektionstal. Er barnet dårligt tillægges måling af ammonium. Glukose vil i tidlige faser være normal og behandlingen baserer sig derfor på en klinisk vurdering. Konferer altid så tidligt som muligt barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme.

4. Diætetisk, væskemæssig og medikamentel behandling under akutregimet

4.1. Diæt

a) *Stop indtag af almindelige fødevarer*

b) Barnet kan evt. tilbydes fødevarer med en minimal mængde fedt, såfremt dette er nævnt i akutregime fra Børneernæringsenheden eller nedenfor

4.2. Væsker. *Der opstartes følgende IV væsker i angivne rækkefølge:*

a) Giv en-gangbolus glukose 200 mg/kg (2ml/kg af glukose 10% eller 1 ml/kg af glukose 20%) over 10 minutter

b) Giv en-gangbolus isoton NaCl 10 ml/kg (eller evt. 20 ml/kg ved dårlig perifer cirkulation) over 10 minutter

c) Giv glukose 10% med 0,45% NaCl (blanding: 45 ml NaCl-koncentrat (100g/l) i 1000 ml glukose 10%) i følgende mængder:

Alder (år) Vægt (kg) IV infusion af 10% glukose med 0,45% NaCl

0-2		150 ml/kg/dag
2-6		120 ml/kg/dag
>6	<30	90 ml/kg/dag
>6	30-50	67 ml/kg/dag
>6	>50	45 ml/kg/dag

5. Monitorering

Monitorering er primært klinisk. Kun såfremt barnet er i krise bør følgende checkes: glukose, elektrolytter, og syre-base status hver 6. time. Ved forværring tillægges måling af ammonium. Altid monitorering af bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Scale).

6. Overgang til vanlig diæt og medicin

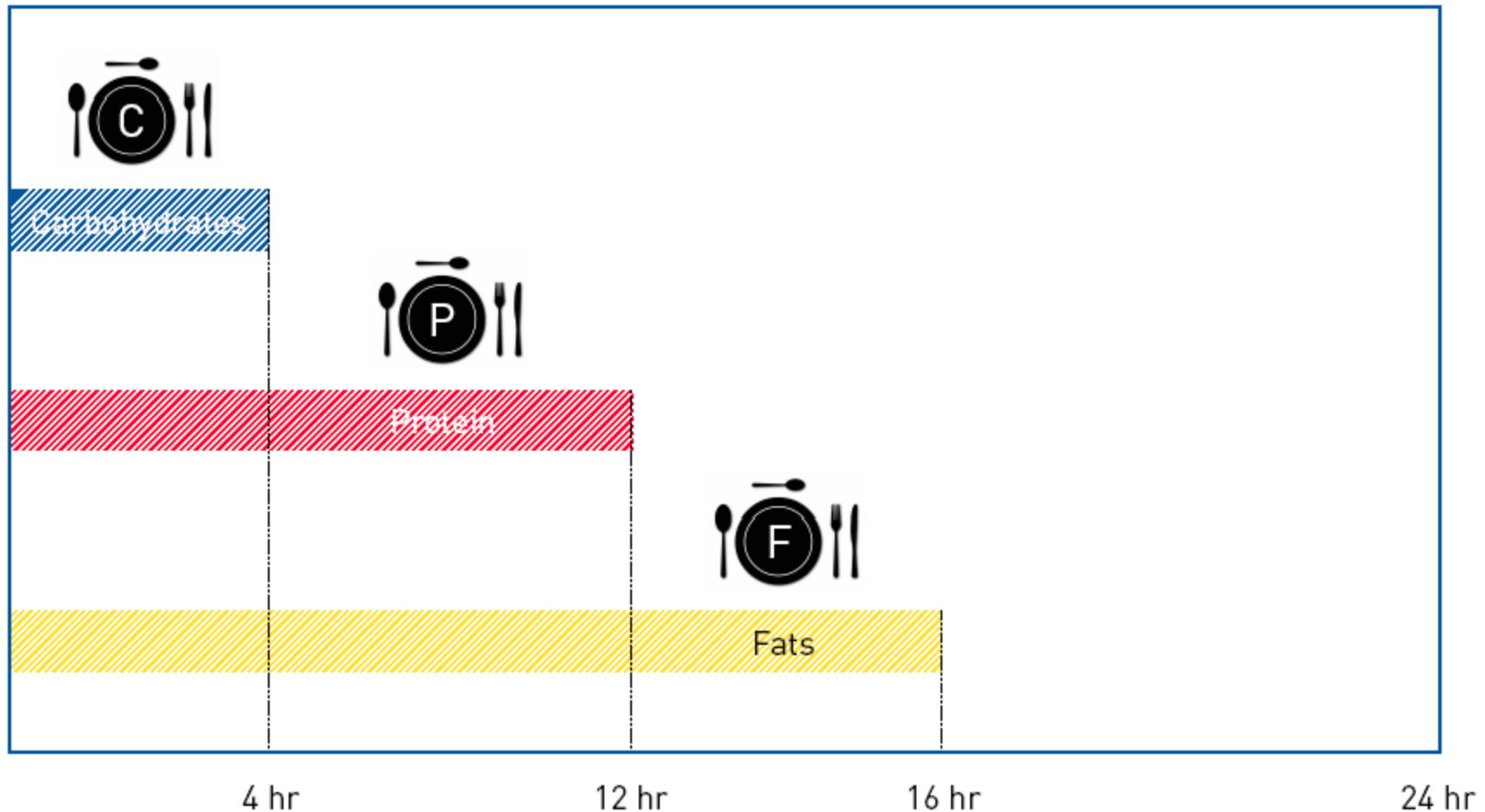
Barnet kan spise og drikke, når det har lyst og ikke kaster op. Når barnet med sikkerhed tolererer PO føde, kan IV væske seponeres. Intet barn bør udelukkende tilbydes glukose mere end 2 døgn; herefter skal en minimal mængde anden mad tilbydes. Vejledende kan opstartes mad svt. 1/3 af sædvanlig diæt på dag 1; 2/3 på dag 2 og kost i sædvanlig mængde på dag 3.

Akut regimer

- Nogle har svært ved at få gennemført akutregime på lokal sygehuset
 - I er som forældre ekspert på jeres barns sygdom
 - Det prøver jeg, at fortælle lokale læger, at de skal være ydmyge overfor
 - På samme måde kan en vis ydmyghed overfor den lokale lægelige vurdering være på sin plads
 - Det er bestemt ikke altid, at den fulde version af akut regimet skal udføres – fx ved profylaktiske henvendelser
 - Familier er forskellige og nogle overfortolke situationen (ligesom andre desværre kommer for sent)

Digestion/Fasting

Different fuels take different times to be digested by the body.



Fastetider ved MCADD

- 3-4 timer til 6 måneders alder
- 6 timer fra 6 mån. og tillæg af 1 time pr. måned efter 6 mån. alder
- Max. 12 timers faste efter 12 mån. alder
- DVS barnet >1 år/den voksne skal have morgen + aftenmåltid og regelmæssige måltider i løbet af dagen

Ekstra energi ved fysisk aktivitet

Ekstra Kalorieforbrug ud over Hvilestofskiftet.

	Kalorieforbrug pr. Time pr. kg Legems-Vægt		Kalorieforbrug pr. Time pr. kg Legems-Vægt
Afklædning	0,7	Roning, 94 Meter pr. Min. svarende til 5,6 km i Timen	10
Automobilkørsel	0,9	Sang, kraftig	0,8
Bogbinderarbejde	0,8	Save Brænde	6
Boksning	12-17	Sidde roligt, Skrivning, Hækling, Læsning	0,4
Bordtennis	4	Skiløb, 131 Meter pr. Min. svarende til 8 km i Timen	11
Cykling, 150 Meter pr. Min. svarende til 9 km i Timen	3,5	— 228 Meter pr. Min. svarende til 14 km i Timen	14
— 250 Meter pr. Min. svarende til 15 km i Timen	5,5	Skomagerarbejde	1
— 350 Meter pr. Min. svarende til 21 km i Timen	9	Skraelle Kartofler	0,6
Dans, Vals	3	Skøjteløb	4
— Fox Trot	4,5	— Hurtigløb, 300 Meter pr. Min. svarende til 18 km i Timen	7
— Polka	8	— Hurtigløb, 340 Meter pr. Min. svarende til 20 km i Timen	12
Fejning med Kost paa bart Gulv ..	1,4	Spil, Cello	1,3
— med Tæppemaskine	1,6	— Klaver, Mendelsohns Sange	0,8
— med Støvsuger	2,7	— Klaver, Beethovens Appasio- nata	1,4
Fægtning	7	— Klaver, Liszt's Tarantella	2
Gang, jævn, ca. 3,6 km i Timen	2,2	— Lirekasse	1,5
— hurtig, ca. 6 km i Timen	4,5	Staa, ret	0,6
— Kap-Gang, ca. 8,5 km i Timen	10	— hvil	0,5
Gymnastik, let	3	Strikke, Sweater	0,7
— middel	6	Strygning, Jern ca. 2 kg	1
— kraftig	9	Svømning, 16 Meter pr. Min. svarende til ca. 1 km i Timen	2
Gulv-Vaskning	1,2	— 48 Meter pr. Min. svarende til ca. 3 km i Timen	8
Maling af Møbler	1,5	Syning, Haand	0,4
Maskinskrivning (hurtig)	1	— Trædemaskine	0,6
Murer Arbejde	4-5	— elektrisk Maskine	0,4
Oplæsning	0,4	Tømrerarbejde	2,5
Opvask	1	Vask, let	1,3
Paaklædning	0,7		
Ridning, Skridt	1,4		
— Trav	4,5		
— Galop	7		
Roning, 37 Meter pr. Min. svarende til 2,2 km i Timen	1,4		



Børn har et stort Kaloriebehov.

Fedt rekommandationer ved MCAD

- Max 30E% skal komme fra fedt hele livet
 - Dog tillades fuld amning
 - DVS = **normalt indtag af fedt** = Sundhedstyrelsens rekommandation for fedt hos børn > 2 år
- > 90% af MCAD familier overholder det flot og det er meget sjældent, at nogen MCAD familier ligger >30E%
- En del familier ligger under (10 til 30%)
- Det er OK
 - Men kræver diætetisk supervision og nogle gange tilskud af essentielle fedtsyrer
 - Og vi tilstræber en normal kost for barnet uden dog at intervenere for meget i familiens vaner og pædagogik

Fedt rekommandationer ved MCAD

- *Behandling af MCAD er ikke bedre desto mere under 30E% fedt i maden er*
- Vi forstår, at forældre gerne vil gøre noget og tit tror man så, at det gavner at være lidt mere striks
- Det er der ingen data, der underbygger, og husk
 - Det kan afgive behov for tilskud af essentielt fedt og øger monitoreringsbehov
 - Det kan give spiseproblemer, spisevægring og psykosociale problemer for barnet/familien

Sociale medier og MCADD

- Foreninger, sociale medier
 - Fantastiske til at bibringe støtte til hinanden og dele viden
 - Fortsæt med at bruge det, MEN HUSK
 - Vi på Riget læser det ikke, og data er ucensurerede og ikke kvalitetssikrede
 - Hav distance, sorter og lad være med at pege fingre af hinanden
 - Har I spørgsmål, der gror sig store og svære, *skal I henvende jer til CMS på Riget*
 - Fx i nylige emner om akut regimer og fedt

Tak for jeres
opmærksomhed!