

Isovalerianeacidæmi – en sjælden og alvorlig defekt i nedbrydningen af leucin

Ann-Britt Kiholm Lund & Allan Meldgaard Lund

Isovalerianeacidæmi (IVA) (*Mendelian inheritance in man* (MIM) # 243500) er en organisk acidæmi, der skyldes defekt nedbrydning af den essentielle aminosyre leucin. Tanaka *et al* beskrev sygdommen i 1966 hos et søskendepar, der havde gentagne episoder med acidose, opkastninger, påvirket bevidsthed og en påfaldende lugt [1].

BIOKEMI

Ved IVA er det tredje trin i nedbrydningen af aminosyren leucin defekt. Under normale forhold omsætter det mitokondrielle enzym isovaleryl-CoA-dehydrogenase (IVD) isovaleryl-CoA (et nedbrydningsprodukt fra leucin) til 3-methylcrotonyl-CoA [2]. Ved IVA er IVD defekt, hvilket bevirker en ophobning af isovaleryl-CoA, der omdannes til flere andre metabolitter (Figur 1).

Den primære metabolit er isovalerylglycin, der er nontoksisk og udskilles via urinen (Figur 2). Dannelsen af isovalerylglycin sker via enzymet glycyl N-acylase [2].

En mætning af dette enzym medfører dannelse af isovalerianesyre, der er toksisk og i høje koncentrationer medfører metabolisk acidose [3]. Andre metabolitter er β -hydroxyisovalerianesyre og isovalerylkarnitin, hvoraf sidstnævnte er en vigtig diagnostisk markør.

GENETIK

Arvegangen for IVA er autosomal recessiv, og risikoen, for at forældre til et barn med IVA får endnu et barn med sygdommen, er således 25%.

Genet for IVD er lokaliseret til kromosom 15q14-q15 [3]. Der er beskrevet mange mutationer – heriblandt punktmutationer og *frameshift*-mutationer. Der er ingen klar sammenhæng mellem genotype og fænotype, men på det biokemiske niveau er visse mutationer forbundet med karakteristisk restaktivitet af IVD, som til en vis grad kan påvirke den kliniske tilstand.

Homozygoti for punktmutationen c.932C > T(p.A282) medfører eksempelvis relativt høj restaktivitet og et klinisk mildere forløb end hos patienter, hvor denne mutation enten ikke er til stede eller kun er til stede i heterozygot form.

KLINIK

Sygdommen kommer til udtryk på to forskellige måder – enten ved en akut neonatal debut eller ved kronisk intermitterende symptomer. Ved den akutte neonatale debut får barnet symptomer inden for de første to leveuger i form af opkastninger, påvirket bevidsthed, tegn på dehydrering, kramper og acidose. De voldsomme opkastninger i de første levedøgn kan give mistanke om tarmobstruktion og resultere i eksplorativ laparotomi. Den akutte metaboliske krise kan være letal.

Den kronisk intermitterende form er karakteriseret ved gentagne episoder med metabolisk dekompenisering i løbet af de første leveår. De typiske kliniske fund vil være opkastninger, bevidsthedspåvirkning, dehydrering, metabolisk acidose og ketonuri. Uden den rette behandling vil episoderne med metabolisk dekompenisering resultere i cerebral skade med varierende grader af mental retardering til følge. Episoderne opstår i situationer, hvor kroppen er udsat for ekstra stress og dermed har øget proteinnedbrydning – eksempelvis ved infektioner eller faste. Ved den kronisk intermitterende form af IVA kan symptomerne være så uspecifikke, at der blot tegner sig et billede af dårlig trivsel.

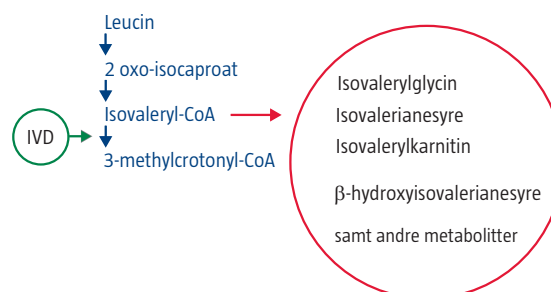
Hos børn, der debuterer med den akutte neonatale form af IVA, vil der, hvis de overlever den akutte

STATUSARTIKEL

Klinisk Genetisk Afdeling,
Rigshospitalet

FIGUR 1

Nedbrydning af leucin under normale forhold (blå) samt ved IVA (rød) med nedsat aktivitet i IVD (grøn).



IVA = isovalerianeacidæmi
IVD = isovaleryl-CoA-dehydrogenase

episode og forbliver ubehandlede, udvikles symptomer som ved den kronisk intermitterende form af sygdommen.

Ved begge kliniske tilstande har børnene en karakteristisk lugt af sure sokker. Lugten er kraftigst under episoder med metabolisk dekomponering og er ikke altid til stede, når barnet er rask [4]. Lugten skyldes isovalerianesyre.

Ved begge tilstande kan der forekomme pancytopeni eller neutropeni som følge af knoglemarvssuppression [5].

Episoder med metabolisk dekomponering kan ske i alle aldre, men der er en tendens til, at hyppigheden aftager med stigende alder, måske fordi antallet af infektionsepisoder falder, og energireserverne øges.

DIAGNOSE

Diagnosen IVA stilles ved urinmetabolisk screening. Forhøjet udskillelse af β -hydroxyisovalerianesyre og isovalerylglycin uden forhøjet udskillelse af andre glycinconjugater er diagnostisk for IVA (Figur 2).

Bekræftelsen af diagnosen sker ved måling af forhøjet koncentration af isovalerylkarnitin i plasma og/eller ved molekylærgenetisk undersøgelse med påvisning af sygdomsfremkaldende mutationer.

BEHANDLING

Behandlingen af IVA består i at nedsætte proteintilførslen, undgå akkumulering af de toksiske metabolitter og undgå metaboliske kriser med proteinkatabolisme.

Proteintilførslen nedsættes via diætetisk proteinrestriktion. Under nøje biokemisk og klinisk kontrol kan mødre amme nyfødte med IVA, da der er en relativt lav proteinkoncentration i modermælk. Når børnene bliver ældre, skal familierne vejledes i at give en kost til barnet, hvor protein begrænses til et niveau, der er afhængigt af bl.a. sygdomsgrad, vækst, alder og biokemisk kontrol.

Proteinrestriktion vil reducere substratet for det defekte enzym og herigennem reducere akkumulering af de toksiske metabolitter. Akkumulering kan yderligere reduceres ved behandling med karnitin og glycin, hvorved der dannes isovalerylkarnitin og isovalerylglycin i stedet for isovalerianesyre. Behandlingen reguleres ved jævnlige bestemmelser af acylkarnitin i plasma og organiske syrer i urin.

Det er vigtigt at minimere situationer med proteinkatabolisme, der kan lede til metaboliske kriser. For at undgå dette fastsættes maksimalt tilladte fasteperioder for det enkelte barn. Barnet får en energitæt diæt i hverdagen og får tilført ekstra kulhydrat i situationer med øget metabolisk stress (feber, opkastninger eller andre tegn på infektion).

Hvis barnet bliver sygt, påbegyndes et akutregime i hjemmet. Akutregimet består i at stoppe tilførslen af protein, fordoble dosis af karnitin og glycin samt give ekstra kulhydrat for at dække barnets øgede energibehov. Forældrene skal være instruerede i, hvorledes de skal gennemføre akutregimet i hjemmet ved hver anden time døgnet igennem at give barnet glukosepolymer per os i henhold til barnets vægt. Accepterer barnet dette og bedres, kan den almindelige kost gradvist reintroduceres. Er det ikke muligt at gennemføre akutregimet i hjemmet (f.eks. ved fortsatte opkastninger), eller bliver barnet bevidsthedspåvirket, skal det indlægges akut med henblik på indgift af glukose enten via sonde eller intravenøst. Barnet bør have åben adgang til nærmeste børnemodtagelse uden om vagtlægesystemet.

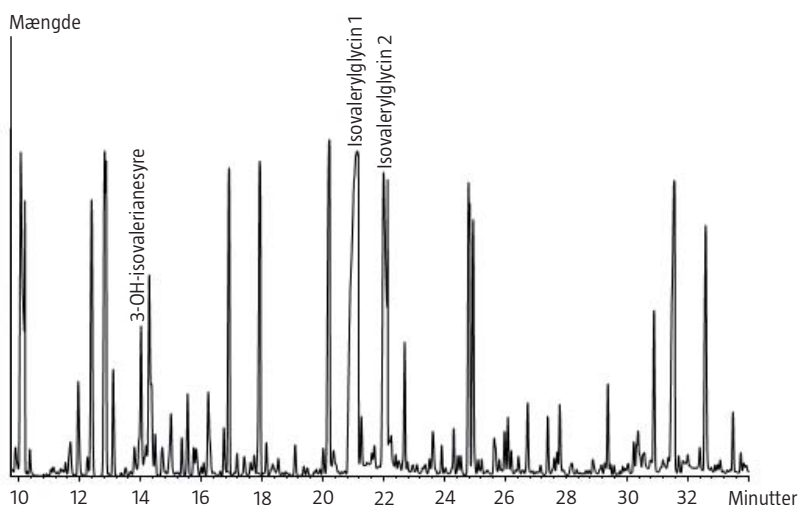
PATIENTER I DANMARK

I Danmark har vi kendskab til fire patienter i alderen 1-20 år med IVA. Hos to af disse børn (patient nr. 1 og patient nr. 2) viste sygdommen sig første gang i den akutte neonatale form.

Patient nr. 1 blev pga. sløvhed indlagt, da han var seks dage gammel. Ved indlæggelsen var han dehydreret, sløv og irriteret. En lumbalpunktur viste intet unormalt, og rutinebiokemi viste trombocytopeni samt respiratorisk alkalose med metabolisk kompenserende. Han blev rehydreret med intravenøst givet glukose og behandlet med ampicillin og gentamicin på mistanke om sepsis. Efter otte dage blev han udskrevet velbefindende. Under indlæggelsen blev der

FIGUR 2

Totalionkromatogram fra en patient med isovalerianacidæmi med forhøjede værdier af isovalerylglycin og β -hydroxyisovalerianesyre.



foretaget metabolisk urinscreening med fund forenelige med IVA.

Han blev sat i ovenstående behandling for IVA, var på opfølgelsestidspunktet 11 år gammel, gik i 5. klasse og var psykomotorisk normalt udviklet.

Patient nr. 2 blev ligeledes syg med sløvhed og opkastninger efter måltiderne, da han var seks dage gammel. Ved indlæggelsen lugtede han grimt og var metabolisk acidotisk. Mistanke om pylorusstenose eller en anden form for tarmobstruktion førte til eksplorativ laparotomi uden patologiske fund. Under indlæggelsen fik han et universelt krampeanfald. På grund af den grimme lugt var der allerede tidligt under indlæggelsen mistanke om IVA, hvilket blev bekræftet ved metabolisk urinscreening. Han blev sat i behandling for IVA, var på opfølgelsestidspunktet to år gammel og normalt udviklet.

Patient nr. 3 og nr. 4 havde begge haft et kronisk intermitterende forløb af sygdommen. Patient nr. 3 blev pga. opkastninger og bevidsthedspåvirkning indlagt, da han var to år gammel. Forud for indlæggelsen havde han været syg i et par dage og var i behandling med amoxicillin på mistanke om pneumoni. Der blev fundet metabolisk acidose. En undersøgelse af spinalvæsken viste intet unormalt. Han blev sat i behandling med intravenøst givet glukose, og den antibiotiske behandling blev fortsat. På denne behandling forsvandt symptomerne i løbet af et par dage. Ved efterfølgende metabolisk urinscreening blev der påvist forhøjet isovalerylglycin, hvilket var foreneligt med IVA. Der blev påbegyndt behandling med karnitin og glycin, og han begyndte på en diæt med proteinrestriktion. Han kom sig fuldstændig over sin metaboliske krise og har udviklet sig normalt. Han var på opfølgelsestidspunktet 12 år gammel.

Patient nr. 4 havde været indlagt gentagne gange i den tidlige barnealder på grund af kronisk dårlig trivsel, dehydrering, kraftige opkastninger og metabolisk acidose. Under en indlæggelse, da hun var knap tre år gammel, blev der foretaget metabolisk urinscreening, der viste IVA. Hun blev sat i IVA-behandling. Hun blev, efter diagnosen var stillet, indlagt yderligere to gange med metabolisk krise. Hun er nu 23 år gammel og lettere psykomotorisk retarderet. Hun var på opfølgelsestidspunktet blevet tilkendt pension og boede i et bofællesskab.

SCREENING

I blandt andet Japan og flere amerikanske stater foretages der screening af nyfødte for IVA med tandemmassespektrometri-bestemmelse af isovalerylkarnitin. Imidlertid medfører brug af pivalinsyreholdige antibiotika som Selexid og Pondocillin ophobning af metabolitter, der nemt forveksles med isovalerylkar-



FAKTABOKS

Isovalerianeacidæmi (IVA) er en organisk acidæmi, der skyldes defekt nedbrydning af den essentielle aminosyre leucin.

IVA kan opstå akut neonatalt eller kronisk intermitterende

Diagnosen stilles ved urinmetabolisk screening.

Behandlingen består i nedsat proteintilførsel med tilskud af karnitin og glycin samt akutregimebehandling i situationer med proteinkatabolisme.

IVA indgår ikke i det neonatale screeningsprogram i Danmark.

nitin ved tandem-massespektrometri, og det har bevirket mange tilfælde af falsk positive resultater [6]. Der er udviklet en tandem-massespektrometri-metode, hvorved risikoen for falsk positive resultater kan mindskes. En sådan metode er imidlertid ikke etableret i Danmark endnu. Et udvalg under Sundhedsstyrelsen har fundet indikation for at inkludere IVA i det danske screeningspanel, når antallet af falsk positive kan reduceres [7]. Screeningen vil kunne forhindre mentalt handicap (som hos patient nr. 4). Indtil screening kan gennemføres, er det derfor fortsat vigtigt, at klinikere er opmærksomme på de forskellige kliniske former, som IVA kan udvise.

KORRESPONDANCE: Ann-Britt Kiholm Lund, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: annbritt.lund@gmail.com

ANTAGET: 7. december 2010

FØRST PÅ NETTET: 24. januar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Tanaka K, Budd MA, Efron ML et al. Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966;56:236-42.
2. Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B et al. Schriver's The online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. www.ommbid.com (april 2009).
3. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004;75:1136-42.
4. Mehta KC, Zsolway K, Osterhoudt KC et al. Lessons from the late diagnosis of isovaleric acidemia in a five-year-old boy. *J Pediatr* 1996;129:309-10.
5. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142:95-103.
6. Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE et al. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inher Metab Dis* 1998;21:624-30.
7. Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte. København: Sundhedsstyrelsen, 2008.