

Debut af arvelig metabolisk encefalopati kan ses efter neonatalperioden

Line Carøe Sørensen^{1,2}, Shazia Rehman³ & Allan Meldgaard Lund⁴

KASUISTIK

- 1) Medicinsk Afdeling, Pædiatrisk Afsnit, Dronning Ingrid's Hospital, Nuuk
- 2) Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital
- 3) Radiologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 4) Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V12151013

Hos syge nyfødte er metabolisk sygdom en hyppig differentialdiagnose, men overvejelsen er sjælden hos ældre børn. Denne kasuistik understreger, at metabolisk sygdom også kan debutere senere.

Ahornsirupurinsygdome (*maple syrup urine disease* (MSUD)) er en arvelig metabolisk sygdom med autosomal recessiv arvegang. En mitokondriel enzymdefekt medfører mangelfuld nedbrydning af de grenede aminosyrer leucin, isoleucin og valin, som sammen med deres metabolitter (alfaketosyrer) ophobes i toksiske koncentrationer. Navnet skyldes den sødlige lugt fra urin og sved under en akut metabolisk krise.

Klassisk MSUD debuterer neonatalt med progredierende neurologiske symptomer. Intermitterende MSUD kan debutere ved katabole tilstande med ketoacidose, progredierende neurologiske symptomer og toksisk cerebralt ødem [1]. Tilstanden er reversibel, og akut intervention er vigtig pga. høj mortalitet.

SYGEHISTORIER

I. En tidligere rask femårig dreng blev indlagt på en regional børneafdeling efter fem døgn med feber, opkastninger og tiltagende bevidsthedspåvirkning.

Han var somnolent og dehydreret. Der var metabolisk acidose (pH 7,27, hydrogenkarbonatkoncentrationen var 13,8 mM og partialtryk af kuldioxid (pCO₂) 3,2 kPa). Blodsukker (BS)-koncentrationen var 6,5

mM, natriumkoncentrationen 141 mM og urinketonkoncentrationen +4. Der blev påbegyndt væskeresuscitation.

Barnet blev tiltagende encefalopatisk. Der var uændret ketonuri (+4) trods to døgn med sukkerholdig væske givet intravenøst. Urin blev opsamlet til metabolisk screening på mistanke om metabolisk sygdom. En akut foretaget CT af cerebrum viste normale forhold. Det intravenøse regime blev ændret til glukose 10% i henhold til guidelines for metabolisk sygdom.

De næste døgn sås der mindre udtalt encefalopati. MR-skanning af cerebrum (**Figur 1**) viste diffuse høj-signalforandringer, hvilket er foreneligt med cytotoksisk ødem centralt i pons, medulla oblongata, thalamus og globus pallidus. Han blev udskrevet efter ti døgn indlæggelse. Urinmetabolisk screening og molekylærgenetisk undersøgelse bekræftede diagnosen intermitterende MSUD.

II. En 15-årig dreng blev indlagt på en regional børneafdeling efter tre døgn med feber, opkastninger, diarré og tiltagende bevidsthedspåvirkning. Tre år gammel havde han været indlagt med samme symptomer.

Han var somnolent og dehydreret. Der var metabolisk acidose (pH 7,31, hydrogenkarbonatkoncentrationen var 15 mM, og pCO₂ var 3,8 kPa). BS-koncentrationen var 10,2 mM, og der var hyponatriæmi 125 mM. Der blev påbegyndt væskeresuscitation og givet hydrokortison på mistanke om Addisons krise. En akut foretaget CT af cerebrum viste normale forhold.

Patienten blev overflyttet til Rigshospitalet pga. tiltagende encefalopati og forværret metabolisk acidose. Der var multiorgansvigt med behov for respiratorbehandling, inotropi og P-dialyse. En MR-skanning af cerebrum viste diffuse høj-signalforandringer centralt i pons, mesencefalon, basalkerner, mesialt temporalt og kortikalt bilateralt.

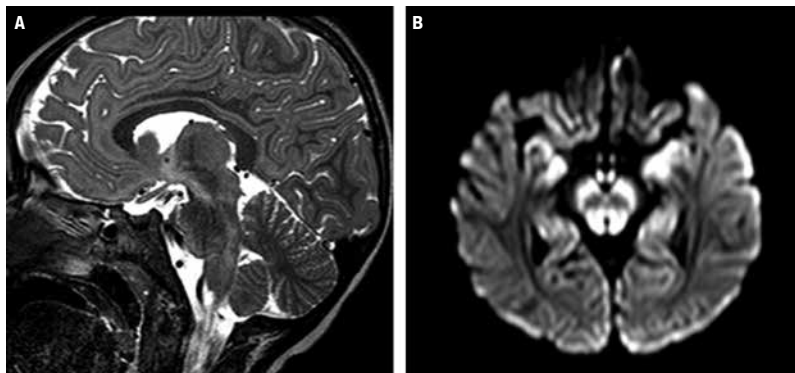
I spinalvæsken fandt man forhøjede koncentrationer af grenede aminosyrer. På mistanke om MSUD blev der påbegyndt hæmodialyse, hvorunder patienten inkarcererede.

KONKLUSION

I Danmark screenes der neonatalt for klassisk MSUD, mens de intermitterende former ikke kan diagnosticeres ved screening. Diagnosen er derfor væsentlig at

FIGUR 1

MR-skanning af cerebrum viser cytotoksisk ødem bilateralt i flere områder i basis af cerebrum og hjernestammen (A) med højt signal på *diffusion weighted imaging* (B) og tilsvarende nedsat signal på *apparent diffusion coefficient* (ikke vist).




TABEL 1

Den primære udredning ved encefalopati hos børn^a.

Syre-base-status inkl. laktatkoncentration
Blodglukosekoncentration
Levertal inkl. koagulationskoncentration
Ammoniumkoncentration
Kreatinkinasekoncentration
Triglyceridkoncentration
Nyretal inkl. karbamid-, urat-, elektrolyt- og anion-gap-koncentration
Rødt og hvidt blodbillede
Bloddyrkning
Plasma til opbevaring (1-2 ml plasma)
Serum til opbevaring (1-2 ml serum)
Urin til metabolisk screening
Urin til fryseopbevaring (10 ml)
Urinstiks for glukose og ketonstoffer

a) Er der mistanke om metabolisk sygdom suppleres med plasmaaminyrer, ved lumbalpunktur tillige cerebrospinalvæskeprotein, laktat og aminosyrer samt plasma/cerebrospinalvæskeglukoseratio.

erindre ved normoglykæmisk ketoacidose med encefalopati.

Normoglykæmisk ketonuri ses ved organiske acidæmier, ketolysedefekter og sjældnere glykogenoser. Normoglykæmisk ketonuri med metabolisk acidose uden laktatbidrag og øget anion-gap tyder på organisk acidæmi. Der ses kussmaulrespiration med CO₂-udluftning som kompensation for den lave pH-værdi. Hyponatriæmi kan ses ved nefrogent tab pga. osmotisk diurese.

I **Tabel 1** gives forslag til den primære udredning ved encefalopati hos børn mhp. at afdække de behandlelige årsager til encefalopati [2]. Irritabilitet, kramper, klonus, perifer hypertoni, takypnø eller dyb respiration, dehydrering og tegn på sepsis kan bestyrke mistanken om metabolisk sygdom. MR-skanning af cerebrum kan bidrage til diagnosen [1].

Akut behandling består i at standse yderligere toksinophobning, fjerne toksiske produkter, behandle den katabole tilstand med glukose samt korrigere syrebase- og elektrolytforstyrrelser. Udførlig behandlingsvejledning kan findes på hjemmesiden for Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet. Barnets tilstand bør så hurtigt som muligt konfereres med en ekspert i pædiatrisk metabolisme.

SUMMARY

Line Carøe Sørensen, Shazia Rehman & Allan Meldgaard Lund:

Onset of hereditary metabolic encephalopathy can be seen after the neonatal period

Ugeskr Læger 2016;178:V12151013

Maple syrup urine disease (MSUD) is an autosomal recessive metabolic disorder causing accumulation of the branched amino acids valin, isoleucin, leucin and their toxic metabolites resulting in ketoacidosis, progressive neurological deterioration and cerebral oedema. The classical form presents in the first days of life. In contrast, the intermittent form of MSUD presents later in childhood and is difficult to diagnose biochemically. Clinical awareness is important due to high mortality if not treated. We here present two cases with late-onset intermittent MSUD.

KORRESPONDANCE: Line Carøe Sørensen. E-mail: lcs@dadlnet.dk

ANTAGET: 12. april 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. maj 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Cavalleri F, Berardi A, Burkina AB. Diffusion-weighted MRI of maple syrup urine disease encephalopathy. *Neuroradiology* 2002;44:499-502.
2. Davies E, Connolly DJ, Mordekar SR. Encephalopathy in children; an approach in assessment and management. *Arch Dis Child* 2012;97:452-8.