

# **Progressiv encefalopati hos børn – udredning med fokus på neurometaboliske/neurodegenerative sygdomme**

## **Indhold:**

1.1. Definition	2
1.2. Symptomatologi relateret til alder og forløb	3
2.1. Encefalopati i neonatalperioden – kliniske scenarier og diagnoser	4
2.2. Encefalopati i neonatalperioden – udredning	5
2.2.1. Basis udredningsprogram	6
2.2.2. Udvidet udredningsprogram	7
3.1. Akut recidiverende encefalopati efter neonatalperioden – diagnoser og udredning	8
4.1. Kronisk progredierende encefalopati – definitioner	9
4.2. Diagnoser	10
4.3. Udredningsprogram	10
4.3.1. Basis udredningsprogram	10
4.3.2. Metabolisk udredning ved uspecifikke symptomer	10
4.3.3. Metabolisk udredning ved specifikke symptomer	10
5.1. Undersøgelser/referencer	16

**Forfatter: Ulrikka Dunkhäse-Knädel**

**Fag referenter: Peter Uldall, Allan Lund og Helle Smedegaard**

## 1.1. Definition:

Progressiv encefalopati beskriver en tilstand med påvirkede neuronale processer og CNS-funktioner som kan påvirke udvikling og/eller struktur af det centrale nervesystem og medføre progredierende og vedvarende funktionsnedsættelse samt handicap og død.

Differentialdiagnoser:

- **IEM – inborn errors of metabolism**
- **neurodegenerative sygdomme**
- **epileptiske syndromer/encefalopatier**
- **andre differentialdiagnoser:**
  - infektioner
  - immunologiske sygdomme
  - hypoksi/iskæmi/asfyksi
  - traume/blødninger
  - tumorer/hydrocephalus/forhøjet intrakranielt tryk
  - intoksikationer/abstinens
  - endokrine anomalier
  - gastrointestinale obstruktioner
  - kardiopulmonale/vaskulære anomalier

Nedenstående udredningsprogram koncentrerer sig om encefalopatier, som er **forårsaget af neurometaboliske, neurodegenerative og epileptiske syndromer/encefalopatier. Indebærer at andre differentialdiagnoser er udelukket.**

Alder og symptomer ved debut er afgørende faktorer for udredningen

**Kan optræde**

- **akut**
- **akut recidiverende**
- **kronisk progredierende**

## 1.2. Symptomatologi relateret til alder og forløb

Ledende symptomer er fedt markerede.

	<b>neonatalt</b>	<b>&lt; 2 år</b>	<b>&gt; 2 år</b>	<b>&gt; 6 år</b>
<b>akut</b>	<b>bevidsthedspåvirkning</b> dårlig suttelyst, somnia, coma irritabilitet neurovegetative symptomer: apnø, bradykardi, temperaturinstabilitet muskeltonusændringer: hypotoni eller hypertoni dyskinesier, myoklonier, tremor <b>epileptiske anfald</b>	<b>bevidsthedspåvirkning</b> <b>somnia, coma</b>	<b>bevidsthedspåvirkning</b> <b>somnia, coma</b>	<b>bevidsthedspåvirkning</b> <b>somnia, coma</b>
<b>akut recidiverende</b>		kan være ledsaget af cerebrale infarkter, cerebralt ødem, epileptiske anfald, fokale neurologiske symptomer	kan være ledsaget af cerebrale infarkter, cerebralt ødem, epileptiske anfald, fokale neurologiske symptomer	kan være ledsaget af cerebrale infarkter, cerebralt ødem, epileptiske anfald, fokale neurologiske symptomer
<b>kronisk progredierende</b>	<b>terapirefraktær epilepsi</b>	<b>udviklingsstop tilbagegang af færdigheder</b> dysmorfologi macrocefali organomegali/ multiorganpåvirkning cardiomyopati hår/hudsymptomer vækst/trivselsproblemer øjensymptomer /synsproblemer (kataract, opticusatrofi, cherry red spot) hypotoni/hypertoni spasticitet extrapyramidale symptomer epileptiske anfald, infantile spasmer	<b>udviklingsstop tilbagegang af færdigheder</b> dysmorfologi macrocefali organomegali/ multiorganpåvirkning  vækstretardering øjensymptomer /synsproblemer spasticitet extrapyramidale symptomer ataksi perifer neuropati epileptiske anfald	<b>udviklingsstop tilbagegang af færdigheder</b>  organomegali/ multiorganpåvirkning  vækstretardering øjensymptomer /synsproblemer spasticitet extrapyramidale symptomer ataksi perifer neuropati epileptiske anfald  psykiatriske symptomer

## 2.1. Encefalopati i neonatalperioden

**Optræder overvejende akut**, der er 3 forskellige kliniske scenarier:

- som følge af ophobning af toksiske metabolitter: Symptomerne opstår efter et symptomfrit interval, tiltagende cerebral påvirkning er det mest i øjne faldende symptom.
- som følge af energimangel: Symptomerne opstår uden længere symptomfrit interval. Forløbet er mere fluktuerende. Der er som regel udtalt muskulær hypotoni samt lettere leverpåvirkning eller kardielle symptomer. Der kan være hypoglykæmi.

**Kan optræde kronisk progredierende**

- som udtryk for epileptisk encefalopati: Recidiverende og som regel terapi-refraktære epileptiske anfald er det vigtigste symptom

	cerebral påvirkning: intoksikation	cerebral påvirkning:energimangel	epileptisk encefalopati	undersøgelser , som kan være diagnostiske
			Nonketotisk hyperglycinæmi. Serin-mangel syndromer. GLUT 1 defekt.  Molybdæn kofaktor mangel, +Adenylosuccinatlyase-mangel, +Sulfitoxidase defekt.  Peroxisomale sygdomme.  Pyridoxin/Pyridoxal- phosphat-responsive kramper.  Ohtahara-syndrom, +Early myoclonic encephalopathy.	Aminosyrer i P/CSV. CSV-aminosyrer. Glucose-ratio P/CSV.  Metabolisk urinscreening, puriner/pyrimidiner i U, sulfit i Urin  Meget langkædede fede syrer, fytansyre. Marker:pipecolsyre i P,U,CSV, behandling med pyridoxin, pyridoxalphosphat. EEG, negativ metabolisk udredning.
+ ketonstoffer	MSUD/ aminoacidopatii			Metabolisk urin-screening, p-aminosyrer.
+ ketoacidose	organiske acidæmier ketolysedefekter			Metabolisk urin-screening, acylcarnitiner.
+ hypoglykæmi, laktatacidose (leverpåvirkning cardiomyopati)	Fedtsyreoxidationsdefekter  Glukogener,	fedtsyreoxidationsdefekter  kongenit laktatacidose, respirationskædedefekter	Kongenit laktatacidose	Metabolisk urin-screening, acylcarnitiner. Laktat i B, CSV, respirationskædeenzym MB, PHD HB. Evtl.liverbiopsi,

	fruktose 1,6-biphosphatasemangel	ketogenesedefekter		molekylærgenetiske undersøgelser
+ hyperammoniæmi resp. alkalose	urinstofcyclusdefekter organiske acidæmier			Metabolisk urinscreening, p-aminosyrer.

Nedenstående sygdomme har som regel en mere kronisk debut eller mere i øjne faldende symptomer fra andre organer, men kan være relevante differentialdiagnoser:

+ hypotoni dysmorfologi		peroxisomale sygdomme  CDG-syndrom  defekt cholesterolsyntese (SLO) lysosomale sygdomme	peroxisomale sygdomme	Meget langkædede fede syrer, fytansyre. Isoelektrisk fokusering transferrin.  7-dehydro-cholesterol. Lysosomale enzymer.
+ leverpåvirkning hepatomegali hyopglykæmi		galaktosæmi  tyrosinæmi		Reducerende substanser i U, enzymanalyser efter aftale med met.lab. Metabolisk urinscreening, p-aminosyrer.

B blod, P plasma, CSV cerebrospinalvæske, U urin, MB muskelbiopsi, HB hudbiopsi.

## 2.2. Udredningsprogram

### 2.2.1. Basis udredningsprogram

er tilstrækkelig for at diagnosticere forstyrrelser i aminosyre-stofskifte, , organiske acidæmier samt urinstofcyclusdefekter.

#### Blod

s/b status

glucose

ammoniak

anion gap ((Na+K) - (Cl-HCO<sub>3</sub>)) reference 16+/-3

laktat

blodketoner (stix)(burde være tilgængeligt, bliver brugt af diabetes-patienter)

levertal (ALAT,ASAT,BASP,bili,KFNT)

p-aminosyrer

#### Urin

stix for glucose og ketonstoffer

reducerende substanser

metabolisk screening

#### Spinalvæske

celler, protein, glucose

ratio spinal/blodglucose

laktat

	acidose	ketoner	laktat	ammoniak
MSUD/ aminoacidopatier	0	0/+	0	0/+
organiske acidæmier	+	+	0/+	0/+
urinstofcyclusdefekter	0	0	0/+	+
kongenit laktatacidose	+	0/+	+	0/(+)
nonketotisk hyperglycinæmi	0	0	0	0

### 2.2.2. Udvidet udredningsprogram

ved specifik klinisk og/eller paraklinisk mistanke og/eller uafklaret diagnose:

Klinisk/paraklinisk situation	blod	urin	spinalvæske	andre undersøgelser
ketoacidose hyperammoniæmi	carnitin, acylcarnitinprofil	puriner, pyrimidiner		
laktatacidose hypoglykæmi cardiomyopati leverpåvirkning	carnitin, acylcarnitinprofil, laktat, evt. biotinidase, evt. isoelektrisk fokusering transferrin		laktat, pyruvat	evt. muskelbiopsi: måling af respirationskædezymer evt. hudbiopsi mhp. PDH-kompleks, genetiske undersøgelser  evt. molekylærgenetiske undersøgelser, leverbiopsi mhp glukogenose, gluconeogenesedefekt
epileptisk encefalopati	lysosomale enzymer, meget langkædede fede syrer, fytansyre, isoelektrisk fokusering af transferrin, biotinidase, pipecolsyre	puriner, pyrimidiner, sulfit	aminosyrer, pipecolsyre	behandlingsforsøg med pyridoxin, pyridoxalphosphat,
dyskinesier, hyperkinesier +/- epileptisk encefalopati			biogene aminer, folat, neurotransmitterer	

Pyridoxin 30mg/kg/døgn fordelt på 2-3 ED i 7 dage

Pyridoxalphosphat 30-50mg/kg/døgn fordelt på 3 ED i 7 dag

### 3.1. Akut recidiverende encefalopati efter neonatalperioden

Efter neonatalperioden kan en encefalopatisk tilstand optræde intermitterende / recidiverende

- som følge af ophobning af toksiske metabolitter i forbindelse med katabole situationer eller excessiv substrat-indtag
- som følge af energimangel

En recidiverende encefalopatisk tilstand kan vise sig

- ved bevidsthedspåvirkning (metabolisk koma uden fokale neurologiske symptomer)
- neurologisk koma (med fokale neurologiske symptomer- stroke eller stroke-like episodes, anfald, intrakraniell hypertension)
- hepatisk koma (med hepatomegali, leversvigt)

Udredning ligesom ved akutte encefalopatier. Det basale udredningsprogram suppleres med nedenstående specifikke metaboliske prøver afhængigt af den kliniske situation og de parakliniske fund.

	+ ketoacidose	+ laktatacidose	+ hyperammoniæmi	+ hypoglykæmi	Uden vejvisende paraklinik	supplerende udredning
Metabolisk koma	organisk acidæmi kongenit laktatacidose gluconeogenese-defekt ketolysedefekt	kongenit laktatacidose glukogener gluconeogenesedefekt fedtsyreoxidationsdefekt	urinstofcyclusdefekt, organiske acidæmier  fedtsyreoxidationsdefekt	glukogener gluconeogenesedefekt fedtsyreoxidationsdefekt		Acylcarnitiner .  Evtl.respirationskædezymer i MB, PDH i HB. Evtl.molekylærgenetiske undersøgesler, leverbiopsi. Acylcarnitiner.
Neurologisk koma/krise	Organisk acidæmi: MMA,PA	mitokondriesygdomme: MELAS	urinstofcyclusdefekt	mitokondriesygdomme: MELAS	MSUD, GA1.  Morbus Wilson Homocystinuri CDG-syndrom  tyrosinæmi	Acylcarnitiner. GCDH. Mitokondrie-DNA-mutationer, evt. respirationskædezymer i MB, PDH i HB. S-kobber,coeruloplasmin. Totalt homocystein i P. Isoelektrisk fokusering af transferrin.
Hepatisk koma	urinstofcyclusdefekt fedtsyreoxidationsdefekt	urinstofcyclusdefekt	urinstofcyclusdefekt	fedtsyreoxidationsdefekt	Morbus Wilson CDG-syndrom	Acylcarnitiner.  S-kobber, coeruloplasmin. Isoelektrisk fokusering af transferrin.



## 4.1. Kronisk progredierende encefalopati

En kronisk progredierende encefalopati viser sig ved udviklingsstop eller tab af færdigheder. Som regel er alle cerebrale funktioner påvirket, men i forskellig grad og på forskellig vis. Der er i mange tilfælde vigtige associerede symptomer eller symptom mønstre, som kan være vejledende for udredningen. Det kan dreje sig om specifikke neurologiske, psykiske eller symptomer fra andre organsystemer. Debut-tidspunkt og forløb kan ligeledes være vigtige for differentialdiagnosen.

Ætiologien er vidt forskellig:

- **IEM - neurometaboliske sygdomme**
- **neurodegenerative sygdomme**
- **epileptiske encefalopatier**
- kroniske infektioner med eller uden immundefekt
- kronisk inflammatoriske sygdomme med immunologisk baggrund
- endokrine encefalopatier
- hydrocephalus/ tumorer/forhøjet intrakranielt tryk

**Nedenstående udredningsprogram koncentrerer sig om neurometaboliske og neurodegenerative samt epileptiske encefalopatier.**

Den vigtigste og mest vanskelige differentialdiagnose er kronisk infektiøse og inflammatoriske sygdomme som kan give anledning til en kronisk inflammatorisk proces i CNS (HIV, SSPE, kronisk encefalitis i forbindelse med agammaglobulinæmi, andre immundefekter).

Her kommer en udvidet infektionsmedicinsk og immunologisk udredning på tale. Vejledende for diagnosen er spinalvæskeundersøgelser for inflammatoriske markører samt MR-scanning af neuroaksen.

**Kronisk progredierende encefalopatier med neurometabolisk baggrund**, d.v.s. at den biokemiske defekt er kendt, debuterer typisk i alderen mellem 6 mdr. og 2 år, men kan debutere senere.

**Kronisk progredierende encefalopatier med neurodegenerativ baggrund**, har forskellige debut-tidspunkter, som strækker sig over hele barnealderen, kan i nogle tilfælde også debutere i voksenalderen.

**Epileptiske encefalopatier** har debut i den tidlige barnealder, undtagen progressive myoclonus epilepsier som debuterer efter 10 års alderen eller endnu senere. Ætiologien af epileptiske encefalopatier er forskellig og i mange tilfælde uafklaret. Progressive myoclonus-epilepsier er enkelt gen sygdomme og den genetiske defekt er kendt.

### 4.1.1. Diagnoser

Denne liste omfatter de mest relevante differentialdiagnoser. Inkluderer tilstande med mulighed for et progredierende forløb og generel påvirkning af cerebrale funktioner. Inkluderer ikke tilstande med primær påvirkning af motoriske systemer, men den fænotypiske variabilitet kan være stor. .

Neurometaboliske sygdomme defekt dannelse eller nedbrydning af komplekse molekyler	Neurometaboliske sygdomme ophobning af toksiske metabolitter energimangel	Neurodegenerative sygdomme	Epileptiske encefalopatier
<p>CDG-syndrom</p> <p>Peroksisomale sygdomme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zellweger-syndrom</li> <li>Neonatal adrenoleukodystrofi (NALD)</li> <li>Infantil Refsum-disease</li> <li>Rhizomelic chondrodysplasia Punctata (RCDP)</li> <li>Kassisk Refsum-disease</li> <li>Adrenoleukodystrofi</li> </ul> <p>Lysosomale aflejrings sygdomme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sphingolipidoser <ul style="list-style-type: none"> <li>Niemann-Pick A,C</li> <li>Gaucher 2,3</li> <li>GM1 gangliosidosis</li> <li>GM2: Tay-Sachs, Sandhoff</li> <li>Metachromatisk leukodystrofi</li> <li>Krabbe sygdom</li> <li>Farber sygdom</li> <li>Mucosulfatidosis (Fabry – ikke neurologisk debut)</li> </ul> </li> <li>Mucopolysaccharidose I,II,III,VII</li> <li>Oligosaccharidoser <ul style="list-style-type: none"> <li>Mannosidosis</li> <li>Fucosidosis</li> <li>Sialidosis</li> <li>Galactosialidosis</li> <li>Salla disease</li> <li>Schindler disease</li> <li>Mucopolysaccharidose I,II</li> </ul> </li> </ul>	<p>PKU, Tetrahydrobiopterinmangel</p> <p>Glutaracidæmi I</p> <p>Defekter i Biotin-metabolisme</p> <p>Nonketotisk hyperglycinæmi</p> <p>Serinmangel-syndromer</p> <p>Sulfitoxidase-mangel</p> <p>Molybdæn-kofaktor-mangel</p> <p>Glut-1-defekt</p> <p>Pyridoxin-, Pyridoxalphosphat-, responsive kramper</p> <p>Creatinmangel-syndromer</p> <p>Defekter i Folat-metabolisme</p> <p>Sjældne organiske acidurier</p> <p><b>Mitokondriesygdomme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leigh syndrom</li> <li>Alpers syndrom</li> <li>MERFF</li> <li>MELAS</li> </ul> <p><b>Fedtsyreoksidationsdefekter</b></p> <p>Menkes sygdom</p> <p>M.Wilson</p> <p>Lesch-Nyhan disease</p> <p>Canavan-disease</p>	<p><b>Neuronal ceroid lipofuscinose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NCL1 infantil</li> <li>Infantil/Hagberg/Santavuori</li> <li>NCL2 sen infantil</li> <li>Jansky-Bielschowsky</li> <li>NCL3 juvenil</li> <li>Spielmeyer-Vogt, Batten</li> <li>NCL4-9</li> </ul> <p><b>Leukodystrofier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sudanofile leukodystrofier</li> <li>Alexander-disease</li> <li>Pelizaeus-Merzbacher</li> <li>Aicardi-Goutieres syndrom</li> <li>Cockayne syndrom</li> <li>Van der Knaap leukodystrofi</li> </ul> <p>Neuroaksonal dystrofi</p> <p>Chorea Huntington</p> <p>Friedreichs ataksi</p> <p>Ataxia teleangiectasia</p>	<p>Ohtahara syndrom</p> <p>Early myoclonic encephalopathy</p> <p>West-syndrom</p> <p>Dravet-syndrom</p> <p>Lennox-Gastaut-syndrom</p> <p>Landau-Kleffner-syndrom</p> <p>CSWS-syndrom</p> <p>Progressiv myoclonus epilepsi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lafora-disease</li> <li>Unverricht-Lundborg disease</li> <li>Osv.</li> </ul> <p>Rasmussen syndrom</p>

## 4.2. Udredning

### 4.2.1. Basisprogram:

Familieanamnese over 2-3 generationer m.h.p. arvelige dispositioner, men oftest ikke vejledende ved de recessive sygdomme.

Perinatal anamnese: risikofaktorer for CNS-udvikling

Udviklingsanamnese: milepæle – motorisk, sensorisk, sproglig, social.

Problemer med syn, hørelse.

Neurologiske symptomer: epileptiske anfald, specielle motoriske eller sensoriske problemer

Multiorgansymptomer?

Objektiv undersøgelse inkl. neurologisk status

Vækstparametre: højde, vægt, hovedomfang, hovedform.

Dysmorme træk? Synlige misdannelser eller anomalier? Hudforandringer? Organomegali?

Fysioterapeutisk vurdering. Udviklingsvurdering (Kuno-Beller, WISC). Øjenundersøgelse. Høretest.

**Basale undersøgelser som suppleres med metaboliske prøver afhængigt af symptomatologien:**

**S/B, glucose, ammoniak, anion-gap, laktat, urat, levertal, CK.**

### 4.2.2. Metabolisk udredning ved uspecifikke symptomer:

#### **Blod**

Lysosomale enzymer

Vacuoliserede lymfocytter

Meget langkædede fede syrer, fytansyre

Isoelektrisk fokusering transferrin

Acylcarnitiner

P-aminosyrer

7-dehydrocholesterol

#### **urin**

Metabolisk urin-screening

Kvantitativ MPS og oligo-

sakkarider

Puriner, pyrimidiner

#### **spinalvæske**

Celler, protein, glucose, lactat

Glucose ratio blod/spinalvæske

CSV-aminosyrer

**MR-scanning af cerebrum, medulla, evt. MR-spektroskopi.**

**EEG ved mistanke om epileptiske anfald.**

**Neurofysiologisk udredning ved mistanke om neuropati, sensorisk ataksi.**

### 4.2.3. Metabolisk udredning ved specifikke symptomer

#### Udviklingsstop/tab af færdigheder +

+ multiorganforandringer aflejringstype	organomegali evtl. Hurler-like fænotype: grove ansigtstræk sløretkornea dysostosis multiplex	Niemann-Pick A, Gaucher 2,3  GM1 gangliosidosis Tay Sachs, Sandhoff Mucopolysaccharidosis I Hurler Mucopolysaccharidoser I,II,III,VII Mannosidosis, Fucosidosis, Sialidosis Mucolipidosis II Salla-disease	Vacuoliserede lymfocytter, marker chitotriosidase (lysosomale enzymer). Lysosomale enzymer.  Metabolisk urinscreening, kvantitative MPS i U. Oligosaccharider i U.
+ macrocefalus		Sandhoff/Tay Sachs Mucopolysaccharidosis I Hurler  Canavan Alexander GA-I	Lysosomale enzymer. Metabolisk urinscreening, mucopolysaccharider i U. MR-scanning + spektroskopi.  Metabolisk urinscreening, acylkarnitin, GCDH.
+ multiorganpåvirkning energy failure	nedsat syn/hørelse, hepatosplenomegali cardiomyopati, leverpåvirkning vækstretardering	Infantil Refsum-disease Zellweger Adrenoleukodystrofi Mitokondriesygdomme  CDG	Meget langkædede fede syrer, fytansyre.  Respirationskædezymer i MB, PHD i HB, mitokondrie-DNA-mutationer. Isoelektrisk fokusering transferrin.
+ dysmorfologi	syndaktyli 2./3.tå	Smith-Lemli-Opitz-syndrom CDG Zellweger, RCDP, inf.Refsum	7-dehydro-cholesterol. Isoelektrisk fokusering transferrin. Meget langkædede fede syrer, fytansyre.
+ hud og hår symptomer	Kinky hair erytem/ekcem perifere ødemer inverted nipples/fat pads	Menkes disease Biotinidase mangel Farber sygdom CDG-syndrom	S-kopper, coeruloplasmin, DNA-analyse. Biotinidase i P. Lysosomale enzymer: ceramidase. Isoelektrisk fokusering af transferrin.
+ dysostosis multiplex		Mucopolysaccharidosis I	Metabolisk urinscreening, mucopolysaccharider i U.

		GM1	Lysosomale enzymer.
+ Øjensymptomer	Cherry red spot	Niemann-Pick A Gaucher 2 GM1 gangliosidosis Tay Sachs/Sandhoff Sialidosis	Vacuoliserede lymfocytter, marker chitotriosidase (lysosomale enzymer). Lysosomale enzymer.  Oligosaccharider i U, neuraminidase (hudbiopsi).
	Retinitis pigmentosa Nedsat syn	NCL 1-9  Zellweger, NALD Refsum disease Mitokondriesygdomme  CDG	Vacuoliserede lymfocytter, lysosomale enzymer, ERG, VEP, rectumbiopsi, mutationsanalyser. Meget langkædede fede syrer, fytansyre.  Laktat i B,CSV, respirationskædeenzymet i MB, PDH i HB,mitokondrie DNA mutationer. Isoelektrisk fokusering transferrin.
	Opticus atrofi	Canavan Zellweger Mitokondriesygdomme  Sialidosis type 2 Pelizaeus Merzbacher	MR-scanning + spektroskopi. Meget langkædede fede syrer, fytansyre. Laktat i B,CSV,respirationskædeenzymet i MB, PDH i HB, mitokondrie-DNA-mutationer. Oligosaccharider i .U. MR-scanning.
	Nystagmus	Pelizaeus Merzbacher	MR-scanning, DNA-analyse.
	katarakt	Zellweger RCDP, Refsum Smith Lemli Opitz Mitokondriesygdomme  Sialidosis type 2	Meget langkædede fede syrer, fytansyre.  7-dehydrocholesterol. Laktat i B, CSV, respirationskædeenzymet i MB, PDH i HB. Oligosaccharider i.U.
	Sløret kornea	Mucopolysaccharidoser Mucopolidosis, Sialidosis type2 GM1 Zellweger	Metabolisk urinsrening, kvantitative MPS I U. Oligosaccharider i U. Lysosomale enzymer. Meget langkædede fede syrer.

+  
specifikke neurologiske symptomer

<p>+ Epilepsi &lt; 2år</p>	<p>+ meget tidlig debut, som regel i neonatalperioden</p> <p>+ usædvanligt forløb: terapi-resistens alvorligt udviklingsstop ingen/uspecifikke MR-scannings anomalier</p>	<p>sulfitoxidasemangel molybdæn-kofaktor-mangel, adenylosuccinatlyase-mangel nonketotisk hyperglycinæmi serinmangel-syndromer Zellweger, NALD</p> <p>Pyridoxin, pyridoxalphosphat,</p> <p>Glut 1 defekt</p> <p>NCL1 Gaucher 3, Niemann-Pick A</p> <p>Farber sygdom defekter i Biotin-metabolisme</p> <p>defekter i folatmetabolisme mitokondrie sygdomme</p> <p>Menkes sygdom</p> <p>CDG</p> <p>Creatinmangel-syndromer</p>	<p>Sulfit i U. Purin, pyrimidin i U.</p> <p>Aminosyrer i U,P,CSV.</p> <p>Meget langkædede fede syrer, fytansyre. Pipecolsyre i P,CSV, behandlingsforsøg med pyridoxin, pyridoxalphosphat.</p> <p>Ratio CSV/P glucose</p> <p>Vacuoliserede lymfocytter, lysosomale enzymer. Vacuoliserede lymfocytter, marker chitotriosidase (lysosomale enzymer). Lysosomale enzymer: ceramidase. Biotinidase, metabolisk urinscreening. Folater i CSV. Laktat i B, CSV, respirationskædezymer i MB, PDH i HB, mitokondrie-DNA-mutationer. Coeruloplasmin, kobber, Mutationsanalyse. Isoelektrisk fokusering transferrin.</p> <p>U,P creatin-metabolitter, MR-spektroskopi.</p>
<p>+ epilepsi &gt;2år</p>	<p>+ synsproblemer retinitis pigmentosa</p> <p>+ hepatosplenomegali</p>	<p>NCL 2-9</p> <p>Gaucher 3</p>	<p>Vacuoliserede lymfocytter, VEP,ERG, rectumbiopsi, hudbiopsi, mutationsanalyser.</p> <p>Vacuoliserede lymfocytter, marker chitotriosidase (lysosomale enzymer).</p>

	+ adfærdsproblemer + multiorganpåvirkning	GM1 - juvenil Tay-Sachs,Sandhoff – juvenil Krabbe - juvenil MPS  oligosaccharidoser Schindler disease  adrenoleukodystrofi  mitokondriesygdomme  CDG	Lysosomale enzymer.  Metabolisk urinscreening, kvantitative MPS i U. Oligosaccharider i U.  Meget langkædede fede syrer, fytansyre.  Laktat i B, CSV, respirationskædezymer i MB, PDH i HB, mitokondrie-DNA-mutationer. isoelektrisk fokusering transferrin
+ Extrapyramidale Symptomer	Choreoatetose	LeschNyhan GA-I Mitokondriesygdomme  Chorea Huntington	Puriner, pyrimidiner i U. Metabolisk urinscreening, acylkarnitiner, GCDH. Laktat i B,CSV, respirationskædezymer i MB,PDH i HB. Mutationsanalyse.
	Dystoni	Pelizaeus Merzbacher GA-I Mitokondriesygdomme  M.Wilson Juvenil GM2 Niemann Pick C	MR-scanning, mutationsanalyse. Metabolisk urinscreening, acylkarnitiner, GCDH. Laktat i B, CSV, måling af respirationskædezymer i MB, PDH i HB. Coeruloplasmin, kobber. Lysosomale enzymer. Vacuoliserede lymfocytter, marker chitotriosidase (lysosomale enzymer).
	Dyskinesier, tremor	Neurotransmitter –defekter Defekter af folat-metabolisme	Biogene aminer, folat, neurotransmittorer i CSV.
+ spasticitet	Tidligt i forløbet	Krabbe Gaucher 2  Alexander disease Adrenoleukodystrofi Axonal dystrofi leukodystrofier	Lysosomale enzymer. Vacuoliserede lymfocytter, marker chitotriosidase (lysosomale enzymer). MR-scanning. Meget langkædede fede syrer, fytansyre. MR-scanning.
+ hypotoni		Zellweger, NALD, RCDP, Infantil Refsum	Meget langkædede fede syrer, fytansyre.

		Biotinidase-mangel Mitokondrie sygdomme  CDG Creatinmangel-syndromer Neuroaksonal dystrofi	Biotinidase. Laktat i B, CSV, respirationskædeenzymet i MB, PDH i HB. Isoelektrisk fokusering transferrin. U, P creatin-metabolitter, MR-spektroskopi. MR-scanning.
+ perifer neuropati		Metachromatisk leukodystrofi Krabbe sygdom Klassisk Refsum	Lysosomale enzymer.  Meget langkædede fede syrer, fytansyre.
+ ataksi		Friedreichs ataksi  Ataksia teleangiectasia Juvenil Krabbe Metachromatisk leukodystrofi Juvenil GM1 CDG Refsum disease mitokondriesygdomme	Neurofysiologisk udredning, Mutationsanalyse. Alpha-fetoprotein, mutationsanalyse. Lysosomale enzymer.  Isoelektrisk fokusering transferrin. Meget langkædede fede syrer, fytansyre. Laktat i B, CSV, respirationskædeenzymet i MB, PDH i HB.

B blod, P plasma, CSV cerebrospinalvæske, U urin, MB muskelbiopsi, HB hudbiopsi

GCDH glutaryl-coenzymA- dehydrogenase

VEP visual evoked potentials

ERG elektroretinogram

Ved mucopolysaccharidoser, oligosaccharidoser screeningsundersøgelser i urin, herefter specifikke enzymundersøgelser efter aftale med met.lab.

Ved Gaucher, Niemann-Pick vacuoliserede lymfocytter, chitotriosidase som screeningsundersøgelse, herefter specifik udredning efter aftale med met.lab.



## Undersøgelser/referencer:

### Undersøgelser ved udvidet PKU-screening:

Aminoacidopatii: PKU, MSUD, argininoravsyreuri, tyrosinæmi 1:10.000

Fedtsyreoxidationsdefekter: MCAD, VLCAD, MAD, LCHAD, 1:10.000

Organiske acidæmier: GA I, metylmalonacidæmi, propionacidæmi, . 1:15.000

Andre: biotinidase-defekt, carnitin transporter defekt, multipel karboxylase defekt

Klinisk genetisk afdelings hjemmeside på RH: [www.kliniskgenetik-rh.dk](http://www.kliniskgenetik-rh.dk)

### Standard-undersøgelser, der udføres på Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Metabolisk laboratorium, RH:

#### metabolisk urinscreening:

pH, glucose, blod, benedikt (red.substanser), protein, ketonstoffer, nitrit, sMPS  
kulhydrater(ved pos. Benedikt), organiske syrer, aminosyrer, urinsyre

#### urin:

purin, pyrimidiner i urin

oligosakkarider, sure mukopolysakkarider i urin

aminosyrer, organiske syrer, carnitin i urin

creatin-metabolitter

sulfatid i morgenurin

sulfit i urin: friskladt urin fryses ned hurtigst muligt, sendes på tøris

#### EDTA-blod:

lysosomale enzymer: beta-galaktosidase (GM1 gangliosidose), arylsulfatase A (metchromatisk leukodystrofi), hexosaminidase A+B (Sandhoff), Hexosaminidase A (Tay Sachs), Galaktosyl-ceramid-beta-galaktosidase (Krabbe), alpha fukosidase (fukosidose), Palmiotyl-protein thioesterase (Infantil NCL), Chitotriosidase (marker enzym – aflejrings sygdomme)

#### Plasma:

p-aminosyrer

meget langkædede fedtsyrer+fytsyre

acylcarnitin-profil

pipecolsyre

creatin-metabolitter

#### Serum:

ioelektrisk fokusering transferrin

#### referencer:

Cleary MA

Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism

Arch Dis Child.2005 Nov;90(11): 1128-32

Leonard JV

Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth

Acta Paediatrica 2006,Jan.;95(1): 6-14

Garganta Ch.L.

Metabolic evaluation of the sick neonate. 2005 SeminPerinatol 29:164-72

Lund A.

Diagnostik og akut behandling af arvelige stofskiftesygdomme hos spædbørn

2002 Ugeskr Læger;164(48):5613

Medfødte stofskiftesygdomme (inborn errors of metabolism,IEM) – Vejledning for biokemisk udredning

[www.kliniskgenetik-rh.dk](http://www.kliniskgenetik-rh.dk)

Fernandes J.

Inborn metabolic diseases, London 2000