

PM för akut handläggning av vuxna patienter med metylmalonsyreuri (MMA)

Till triage på akutmottagningen

Även om patienten ter sig opåverkad och vitalparametrar är normala skall patienten prioriteras för snar provtagning och behandling.

Bakgrund

Metylmalonsyreuri är en ovanlig medfödd metabol sjukdom som orsakas av defekt i enzymet methylmalonyl-CoA-mutas eller något av de enzymer som bildar cofaktorn hydroxykobalamin. Detta leder till att vissa aminosyror och fettsyror inte bryts ned på ett normalt sätt. Istället ansamlas metylmalonsyra och andra skadliga ämnen. Detta kan leda till en akut metabol dekomensation med påverkan både på citronsyracykeln och andningskedjan. Utveckling av en metabol acidosis försämrar funktionen av många av cellernas enzymer, och leverns förmåga att bilda glukos kan vara påverkad liksom ureacykeln med ackumulering av ammoniak som följd. Kroniska effekter av sjukdomen leder ofta till en påverkan på CNS i form av rörelserubbningar och intellektuell funktionsnedsättning, samt ofta en njurinsufficiens liksom risk för pancreatit och kardiomyopati.

Den kroniska behandlingen av dessa patienter består av att undvika fasta genom frekvent intag av kolhydrater samt en proteinreducerad kost för att minska intaget av de aminosyror som inte kan brytas ned. Patienterna substitueras med övriga aminosyror samt med karnitin som hjälper till att binda upp metylmalonat. Vissa patienter har en form av sjukdomen som svarar på tillförsel av höga doser vitamin B12. Med adekvat behandling är patienterna metabolt stabila och oftast relativt välmående. I samband med fasta, infektion eller annan fysisk eller psykisk stress kan de dock dekomensera och snabbt försämrans, och då viktigt att snabbt bryta katabolismen genom tillförsel av stora mängder kolhydrater.

Tecken på dekomensation

Tidiga tecken på dekomensation kan vara diffusa, exv ökad irritabilitet eller att patienten bara känner att något inte står rätt till. Kräkningar är ett allvarligt symtom. Lyssna på patienten och anhöriga som väl känner till sjukdomen och symtomen.

Handläggning på akutmottagningen

1. Viktigt med snabb handläggning på akutmottagningen även om vitalparametrar inte är påverkade.

2. Provtagning:

- Basprover (P-albumin, B-Blodstatus, P-Calcium, P-CRP, P-Glukos, P-Kalium, P-Kreatinin, P-Natrium)
- Blodgas inkl laktat
- P-ALAT, P-ASAT, P-ALP
- P-ammoniumjon (OBS! Provröret läggs omgående på is och transporteras till lab inom 30 min, fördröjd handläggning eller att is saknas ger oftast falskt höga nivåer)
- P-metylmalonat
- P-amylas/lipas vid misstanke om pancreatit
- P-aminosyror¹
- U-sticka
- Odlingar och ev annan mikrobiologisk diagnostik på vid indikation vid infektionstecken.
- EKG

3. Om det finns symptom/tecken på dekomensation startas direkt (d.v.s. vänta inte på provsvar) intravenös infusion med Glukos 100 mg/ml (med 40 mmol/L Natrium och 20 mmol/L Kalium) med en hastighet av 2 ml/kg/timme (d.v.s. 140 ml/timme för en 70 kg patient). Använd droppräknare för att säkerställa kontinuerlig infusion tills annat beslutas. Glukos ges i hög mängd för att få ett insulinpåslag och därigenom bryta katabolismen och lipolysen, och inte för att behandla en hypoglykemi. Vid stigande glukosnivåer (B-glukos över 10 mmol/L) finns det risk för hyperosmolär diures och sviktande intracellulär metabolism. Diskutera då med endokrinolog/medicinbakjour kring fortsatt handläggning, ofta bör insulin ges subcutant eller som intravenös infusion istället för att hastigheten på glukosinfusionen minskas.

4. Vid tecken till dehydrering ges även Ringeracetat eller Natriumklorid 9 mg/ml parallellt.

5. Fortsätt med patientens p.o. karnitinsubstitution och dubblera dosen till 100 mg/kg/dag. Om patienten inte kan ta p.o. behandling ges karnitin intravenöst i dosen 100 mg/kg/dag i kontinuerlig infusion eller uppdelat på 3-4 bolusdoser/dygn.

6. Behandla på vid indikation misstänkt bakomliggande infektion eller annan utlösande orsak enligt normala riktlinjer.

7. Ge paracetamol eller antiemetikum vid behov.

8. Minska intaget av protein ytterligare (sker i samråd med specialkunnig dietist). Pat kan fortsätta med sin proteinersättningsprodukt.

9. Behandla ev förstoppning (för att minska absorptionen av propionat från tarmen)

¹ P-aminosyror analyseras på CMMS, Karolinska universitetslaboratoriet (<https://www.karolinska.se/pta/cmms/aminosyror-fp-/>), klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset (<https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-ar/vardgivare/laboratoriemedicin/analyslistan/aminosyror/16965.html>) och Labmedicin Skåne (<http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=44>). Viktigt att provet tas i akutskedet, men kan sedan sparas fryst och skickas med akuttransport nästkommande vardag.

10. Vid hyperammonemi (P-ammoniumjon > 100 umol/L) ges natriumbensoat (250 mg/kg/dag) som kontinuerlig intravenös infusion (se särskilt PM för ureacykeldefekter för detaljer).
11. Om patienten har en B12-svarande form av sjukdomen ges daglig injektion av hydroxocobalamin 1 mg im.
12. Kontakta så snart som möjligt specialkunnig kollega för diskussion kring handläggningen.
13. Patienten skall vid allmänpåverkan vårdas på en akutuårdsavdelning (vid behov IMA/IVA) för att säkerställa att behandling och provtagning fungerar, och där en läkare finns tillgänglig dygnet runt för bedömning vid försämring.

Handläggning på akutuårdsavdelning

Fortsätt med kontinuerlig infusion av Glukos 100 mg/ml (med 40 mmol/L Natrium och 20 mmol/L Kalium) med en hastighet av 2 ml/kg/timme (motsvarar cirka 3000 ml/dygn för en patient som väger 70 kg) tills annat ordinerats av specialkunnig kollega och fortsätt med övrig behandling enligt ovan.

Fortsätt om möjligt med patientens proteinersättningsprodukt (som innehåller övriga aminosyror utom metionin, valin, isoleucin och treonin), vid behov ges proteinersättningsprodukten via nasogastrisk sond eller gastrostomi (om patienten har en sådan).

Räkna på den totala tillförseln av energi för att säkerställa tillräckligt energiintag. 3000 ml Glukos 100 mg/ml ger bara 1200 kcal, och om inte proteinersättningen kan ges, måste ytterligare kalorier ges i form av t.ex. Intralipid-infusion.

Fortsätt monitorering prover tas var 12:e timme tills de biokemiska parametrarna tydligt vänt nedåt:

- Blodgas inkl laktat
- P-Kalium, P-Kreatinin, P-Natrium
- P-ALAT, P-ASAT, P-ALP
- P-Glukos (var 3:e timme)
- B-Blodstatus och P-CRP (1 gång/dag)
- Frekvent kontroll av blodtryck, puls, kroppstemperatur, saturation, diures samt monitorering av neurologiska symptom
- Daglig vikt

Komplikationer

Dehydrering är vanligt, ge extra vätska vid behov.

Vid *hyperglykemi* (glukos>10 mmol/L) ges insulin s.c. eller som intravenös infusion enligt särskilda rutiner istället för att minska hastigheten på glukosinfusionen.

Hypokalemi sekundärt till glukostillförsel och endogent insulinpåslag eller exogent tillfört insulin substitueras på sedvanligt sätt.

Monitorera pH och blodgaser frekvent, och vid kvarstående *metabol acidosis* trots behandling enligt ovan kan man behöva ge natriumbikarbonat.

Misstänk *pankreatit* vid buksmärta, andra symptom eller hypokalcemi.

Detta PM har tagits fram av NHV-enheterna för medfödd metabol sjukdom på Karolinska, Sahlgrenska och Skånes universitetssjukhus. Senast uppdaterat 2024-06-19

En *kardiomyopati* kan snabbt utvecklas, även under förbättringsfasen. Vid klinisk misstanke bör ekokardiografi utföras skyndsamt.

En *metabol stroke* kan inträffa när som helst under förloppet, även under förbättringsfasen. Oftast påverkas de basala ganglierna med symptom i form av rörelserubbning.

Om inte den kliniska bilden förbättras och patienten har fortsatt metabol acidosis eller hyperammonemi måste *hemofiltration/hemodialys* övervägas.

Nutrition

Om tillförseln av protein seponerats/reducerats skall man senast efter 24 timmar (i samråd med specialkunnig kollega) överväga att försiktigt återinsätta proteininnehållande föda för att undvika proteinkatabolism. Patientanpassad proteinreducerad specialkost beställs från sjukhusköket enligt lokala rutiner efter särskild ordination från specialkunnig dietist. Ett alternativ kan vara att anhöriga tar med sig specialkost från hemmet.

Överflyttning till annan vårdavdelning

När patienten förbättrats kliniskt och de biokemiska parametrarna tydligt har vänt nedåt kan patienten flyttas till annan vårdavdelning. Provtagningen kan då glesas ut och glukosinfusionen kan sakta börja trappas ut. Mycket viktigt att då säkerställa tillräcklig nutrition i övrigt.

Referenser

https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_MMA-rev_2015_808601_09012016.pdf

<https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/metylmalonsyrauri/>