

Metabolske sykdommer hos nyfødte – diagnostikk og behandling

De vanligste symptomer og kliniske funn ved metabolsk sykdom i neonatalperioden blir gjennomgått. Det gis anbefalinger om innledende laboratorieundersøkelser hos kritisk syke nyfødte barn. Ulike funn blir kommentert og satt i sammenheng med mulige diagnoser. Til sist blir akutfasebehandling av metabolske sykdommer i neonatalperioden gjennomgått.

Metabolske sykdommer eller medfødte stoffskiftesykdommer utgjør en stor og særdeles heterogen gruppe. Antall tilstander som kommer inn under dette har de siste årene vist en sterk økning. Det skyldes først og fremst at de diagnostiske metoder er blitt bedre, noe som gjør oss i stand til å analysere biokjemiske prosesser som tidligere var ukjente. Denne artikkelen beskriver diagnostiske og behandlingsmessige strakstiltak ved metabolske sykdommer med neonatal debut og der sykdommen er livstruende. Tidlig diagnose bedrer mulighetene for spesifikk behandling og gir redusert risiko for sykdom og død. Utgangspunktet har vært arbeid med metodebok for nyfødtdisin ved Barnesenteret, Ullevål sykehus.

Alt i alt er det til nå beskrevet over 700 ulike medfødte stoffskiftesykdommer. De fleste skyldes defekter i ett enkelt allel, og med unntak av bestemte mitokondriesykdommer nedarves de etter enkel mendelsk arvegang. Fenotypisk heterogenitet er ofte til stede. Forekomsten varierer fra eksempelvis ett tilfelle per 5 500 levendefødte med defekt i fenylalaninmetabolismen til ett tilfelle per 130 000 levendefødte for visse andre defekter i aminosyrestoffskiftet (maple-syrup urine disease, MSUD) (1). Et kanadisk arbeid viser en total minimumsinsidens av metabolske sykdommer på 40 tilfeller per 100 000 levendefødte (2). Føllings sykdom og galaktosemi utgjør omtrent fire deler av dette. Tabell 1 viser fordelingen av diagnosegrupper i denne studien, som vedrører perioden 1969–96. Forfatterne har samlet data fra et laboratorium i Vancouver. Dit sendes prøver fra et oppland med en befolkning av i hovedsak kaukasisk opprinnelse (87%). Resultatene er derfor trolig representative for frekvensen av tilsvarende sykdommer også i Norge. I forhold til antall levendefødte her i landet ville tallet gi omtrent 24 nye pasienter med metabolsk sykdom årlig. En tysk hånd-

Martin Handeland*

mhand@netcom.no

Barnesenteret
Ullevål sykehus
0407 Oslo

*Nåværende adresse:
Barnesenteret
Sentralsykehuset i Vestfold
3115 Tønsberg

Handeland M.

Inborn errors of metabolism: diagnosis and treatment.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 822–6.

Different symptoms and clinical signs of metabolic disease in the neonatal period are reviewed. Initial laboratory studies dealing with critically ill neonates are recommended. Different biochemical findings are commented and linked towards the most probable diseases. Finally, treatment in the acute phase of disease is presented.

☞ Se også side 772

bok om metabolske sykdommer hos barn oppgir en betydelig høyere kumulativ insidens – ett nytt tilfelle per 500 nyfødte (3). Dette ville i Norge gi 120 nye pasienter med metabolsk sykdom årlig. Selv om disse insidenstallene varierer, indikerer de at metabolsk sykdom hos nyfødte er en forholdsvis sjelden tilstand. Desto viktigere er det at både barneleger og andre leger kjenner til sykdomsgruppen, slik at morbiditet og mortalitet ikke øker på bakgrunn av forsinket henvisning eller diagnostikk.

Den nevnte kanadiske studie gir i tillegg et eksempel på klassifisering av metabolske sykdommer ved inndeling i følgende grupper (2): småmolekylsykdommer, glykogenavleiringssykdommer og organellesykdommer. Dette er en av flere mulige klassifiseringsmetoder. Mange ulike metoder blir brukt, slik det er gjennomgått av Chaves-Carballo (4). Man kan ta utgangspunkt i sykdommens patologisk-anatomiske korrelat, kliniske manifestasjoner, biokjemisk avvik, alder ved debut eller skille mellom akutt og kronisk encefalopati. I det følgende har jeg i hovedsak konsentrert meg om relasjonen mellom de kliniske funn og de biokjemiske avvik.

Klinisk diagnostikk

I nyfødtp perioden er det en rekke symptomer og funn hos barnet som bør få klinikerne til å mistenke metabolsk sykdom. Akutt sykdom hos et initialt friskt barn, neonatale kramper og unormal kroppslukt er alle sentrale symptomer og funn (tab 2) (5, 6). Unormal kroppslukt og lukt fra urin sees eksempelvis ved organiske acidoser, slik som lukt av katteurin ved multiple karboksylasedefekter, fotsvette ved isovaleriansyre- og glutarsyre-emier og karri ved MSUD (7). Unormal lukt i urin kjennes best fra filterpapir med urin som tørker, eller ved å ta lokket av et uringlass som har stått i romtemperatur i noen få minutter (5). Tilstedeværelse av andre tilleggsymptomer øker sannsynligheten for at det dreier seg om metabolsk sykdom (tab 2) (6).

Saudubray og medarbeidere deler sykdommene inn i to grupper: intoksikasjoner og energimangeltilstander (5). I første gruppe får man akutt eller gradvis skade på celler og vev, oftest på grunn av akkumulering av toksisk metabolitt proksimalt for metabolsk defekt. Klinisk forløp er initialt symptomfritt intervall, etterfulgt av kliniske tegn på intoksikasjon (brekninger, letargi, koma, leversvikt) og humorale funn (acidose, ketose, hyperammonemi). Behandling tar i første rekke sikte på å redusere eller fjerne den skadelige metabolitt. Organiske acidoser, ureasyklusdefekter, galaktosemi, fruktosemi og tyrosinemi faller i denne gruppe.

I den andre gruppen finner man defekter som knytter seg til energiproduksjon eller energiutnyttelse i lever, myokard, muskel eller hjerne. Typiske symptomer på dette er alvorlig, generalisert hypotoni, kardiomyopati, mistrivsel, plutselig uventet spebarnsdød, malformasjoner, laktacidose. Behandling (hvis mulig) dreier seg om energierstatning. Glukoneogenesedefekter, kongenitale laktacidoser, fettsyreoksidasjonsdefekter, mitokondriesykdommer og peroksysomale sykdommer hører til i denne gruppen.

Et viktig klinisk poeng er at avvikende utseende eller såkalte dysmorfiske trekk kan være et typisk funn ved enkelte metabolske sykdommer (peroksysomale sykdommer, lysosomale sykdommer). Symptomene ved metabolsk sykdom hos nyfødte er ofte uspesifikke, og konsekvensen av dette blir derfor at man ikke rent sjelden vurderer metabolsk sykdom som en eksklusjonsdiagnose (8). Dette kan ha svært uheldige konsekvenser. Hos et barn med uspesifikke, men alvorlige

Tabell 1 Insidensdata for ulike metabolske sykdommer

Sykdomskategori	Insidens (antall per levende fødte)	Antall per 100 000 fødsler
<i>Småmolekylsykdommer</i>		
Defekter i aminosyrestoffskiftet	1 : 6 606	15,1
Føllings sykdom	1 : 13 290	7,5
Ureasyklusdefekter	1 : 53 717	1,9
Organiske acidoser	1 : 27 082	3,7
Primære laktacidoser	1 : 112 200	0,9
Galaktosemi	1 : 36 200	2,8
<i>Glykogenavleiringssykdommer</i>		
Glykogenavleiringssykdommer	1 : 43 160	2,3
<i>Organellesykdommer</i>		
Lysosomale sykdommer	1 : 13 112	7,6
Pompes sykdom	1 : 115 091	0,9
Mukopolysakkaridoser	1 : 51 791	1,9
Glykolipidavleiringssykdommer	1 : 45 035	2,2
Peroksysomale sykdommer	1 : 28 960	3,5
Mitokondrielle sykdommer	1 : 31 436	3,2
Total insidens	1 : 2 500	40

symptomer, må metabolsk sykdom overveies på linje med andre aktuelle differensialdiagnoser: sepsis, kardiopulmonær svikt, gastrointestinal obstruksjon og/eller sykdom i sentralnervesystemet.

Laboratoriediagnostikk

Overfor et alvorlig sykt nyfødt barn med uspesifikk symptomatologi må man, med

bakgrunn i det ovenstående, iverksette bred utredning. Saudubray og medarbeidere har laget et praktisk oppsett, der ulike kombinasjoner av fire laboratorieparametere sammen med symptomatologien danner utgangspunkt for tentativ diagnostisering (tab 3) (5, 9). Dette kan brukes som en veiledning og som en metode til å bringe diagnostikken inn på riktig spor. I figur 1 og figur 2 er det

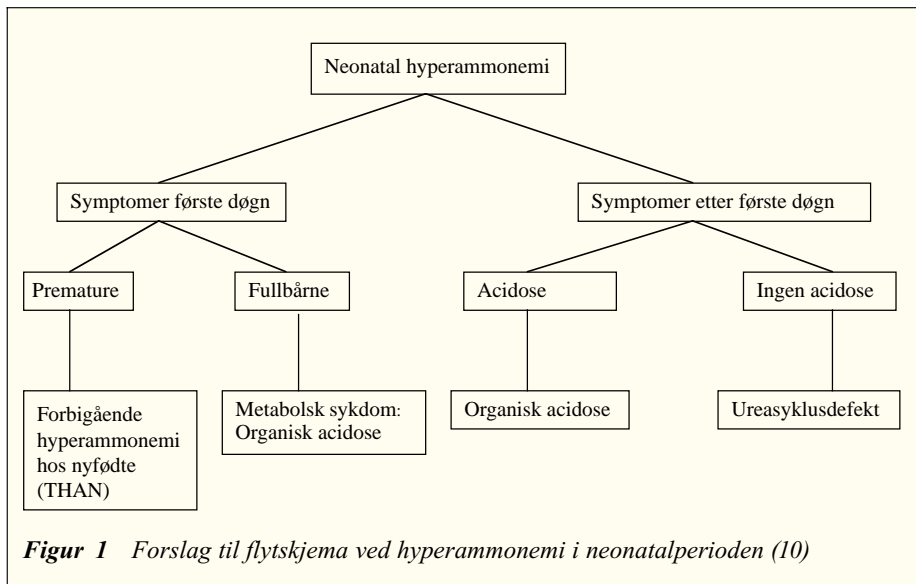
Tabell 2 Kliniske symptomer og tegn som kan finnes ved metabolsk sykdom i neonatalperioden (6)

Akutt sykdom etter frisk periode (timer til uker) med normal føde
Kramper (behandlingsresistente) og/eller hypotoni
Uvanlig lukt
Brekninger
Mistrivsel (vekttap/manglende vektøkning)
Apné, takypné, grynting
Icterus eller hepatomegali
Hypotoni
Koma (særlig intermitterende)
Uforklarlig blødning (intrakranial/pulmonal)
Familieanamnese med neonatale dødsfall eller tilsvarende sykdom, særlig hos søsken
Foreldre i slekt
Sepsis (særlig E coli)

angitt diagnostiske flytskjemaer for funn av henholdsvis hyperammonemi og metabolsk acidose (10). Disse kan også bidra til å lette diagnostikken ved disse problemstillingene. Prøver må primært tas fra blod, urin og spinalvæske. I tabell 4 (5, 7, 10, 11) er en skjematisk oversikt over alle de aktuelle innledende prøvene. Blodprøvene kommer særlig til nytte i forhold til ureasyklusdefekter,

Tabell 3 Klassifisering av metabolsk sykdom relatert til kliniske og laboratoriefunn (5, 9)

Type	Symptom	Acidose	Ketose	Laktacidose	Hyperammonemi	Hyppigste diagnoser
I	Nevrologisk distress (intoksikasjon)	0	+	0	0	Defekter i aminosyrestoffskiftet, særlig «maple syrup urine disease» (MSUD)
II	Nevrologisk distress (intoksikasjon) Dehydrering	+	+	0	+	Organiske acidoser
III	Nevrologisk distress (energimangel) Takypné Hypotoni	+	+	+	0	Primær laktacidose Multipl karboksylasemangel
IVA	Nevrologisk distress (intoksikasjon) Leveraffeksjon	0	0	0	+	Ureasyklusdefekter
IVB	Nevrologisk distress (energimangel) Kramper Myoklonier	0	0	0	0	Ikke-ketotisk hyperglysinemi Sulfittoksidase-mangel Peroksysomale sykdommer
IVC	Ansiktsdysmorfisme Hepatosplenomegali Ascites, hydrops fetalis Makroglossi Beinforandringer Kirsebærflekk i retina Vakuoliserte lymfocytter	0	0	0	0	Lysosomale sykdommer
V	Hepatomegali Hypoglykemi Icterus Leversvikt	+	+	+	0	Glukoneogenesedefekter Galaktosemi Tyrosinemi type I α_1 -antitrypsinmangel



defekter i aminosyrestoffskiftet, peroksysomale sykdommer, fettsyreoksidasjonsdefekter og sykdommer i respirasjonkjeden. Urinanalyser bidrar særlig i diagnostikken av organiske acidoser, glukoneogenesedefekter og defekter i karbohydratnedbrytningen.

Spinalvæskeanalyser har en sentral plass i utredningen ved enhver form for encefalopati, og vil særlig komme til nytte i forhold til defekter i aminosyrestoffskiftet, mitokondrielle sykdommer og ikke-ketotisk hyper-

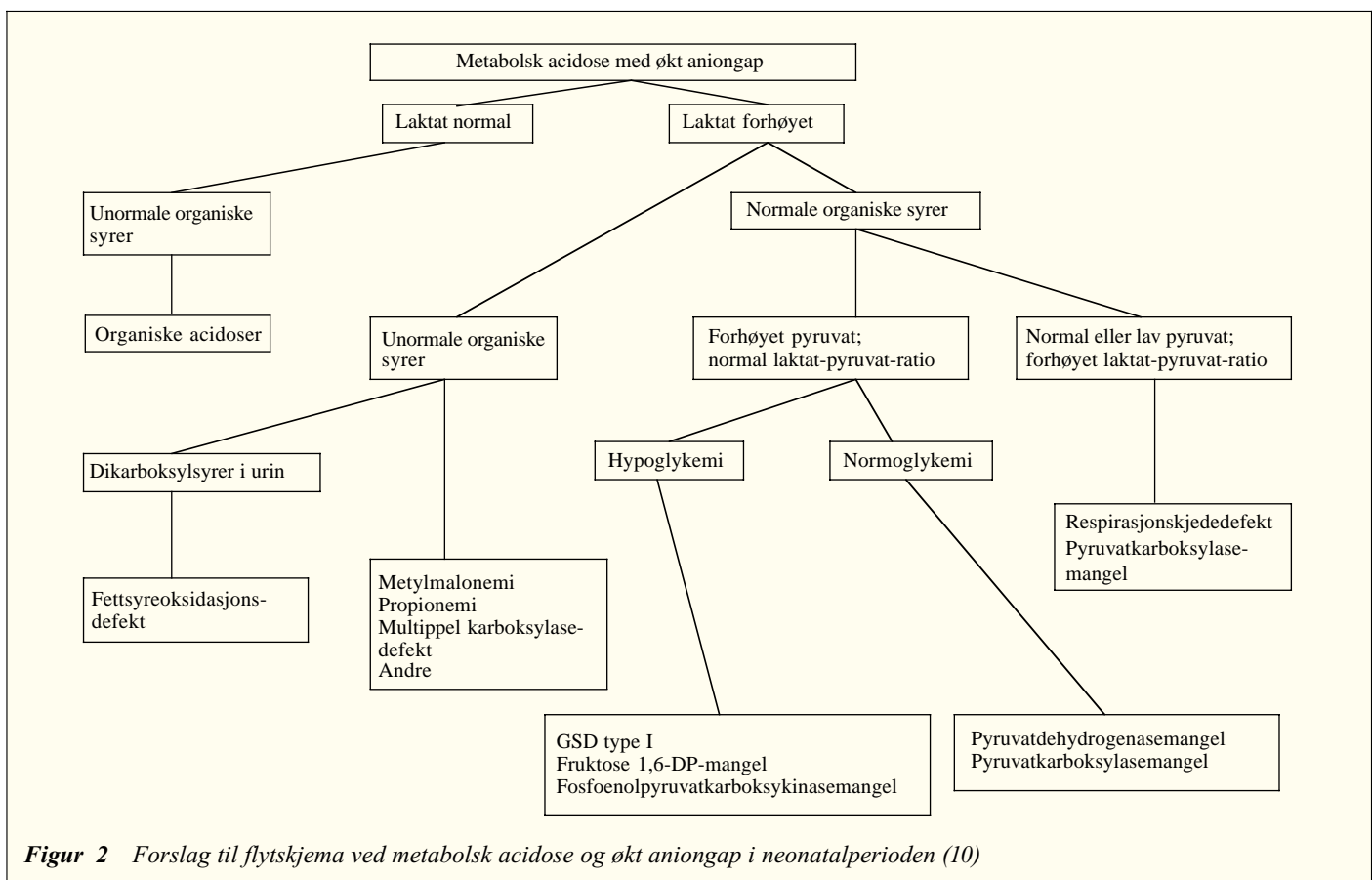
glysinemi. Lumbalpunksjon blir imidlertid ofte utført for tidlig i utredningen av et kritisk sykt spebarn. Dette kan føre til at viktige analyser i relasjon til metabolsk sykdom ikke overveies, og at man derfor må repunktere senere. Dette forhold bør avveies mot det sentrale i å få tatt prøver under pågående sykdom. For å sikre diagnostikken kommer man langt ved primært å rekvirere prøvene som er oppført i tabell 4 (12). Dersom man har mulighet, vil det ofte være fornuftig å ta

to ekstraglass à 1 ml spinalvæske ved lumbalpunksjon i akutt stadium. Disse må lagres ved minus 70 °C med tanke på senere analyser. Ekstraglass av serum og fullblod bør også tas med tanke på supplerende undersøkelser, og disse må også oppbevares ved minus 70 °C.

De fleste innledende prøver vil kunne analyseres ved lokalt laboratorium, mens noen analyser må videresendes til det laboratoriet i Norge som har mest erfaring i diagnostikk av metabolske sykdommer: Klinisk-kjemisk avdeling, Seksjon for biokjemisk genetikk, Rikshospitalet, Oslo. Dersom barnet er alvorlig sykt og det ut fra kliniske undersøkelser og prøvesvar er mistanke om metabolsk sykdom, bør man ringe og avtale rask analyse av innsendt prøve. Man vil da også få hjelp i forhold til videre prøvetaking og diagnostisering. For best mulig utnyttelse av ressursene er det av vesentlig betydning å vedlegge ledsagerbrev. I dette bør det angis aktuell sykehistorie samt aktuelle symptomer og kliniske funn. Dessuten bør hereditære forhold anføres, samt ev. medikamentbruk. Disse opplysningene vil bidra til å avgrense antall analyser til de mest nødvendige i forhold til rask og spesifikk diagnostisering.

Behandling

Nedenstående oppsett er å betrakte som anbefalinger basert på gjennomgang av referansene, som igjen oftest er basert på person-



lige erfaringer snarere enn dokumentert kunnskap. Det finnes ingen prospektive kliniske forsøk som dokumenterer presentasjon og prognose for barn med neonatal debuterende metabolsk sykdom (13).

Metabolsk sykdom forventet

Det kan tenkes at man prenatalt er oppmerksom på risiko for metabolsk sykdom hos barnet, ved at man har tilsvarende hos førstegradslektninger. Man må i så fall overveie mulighet for prenatal diagnostikk. Analyser av enzymaktiviteter i amnionvæsken kan i noen tilfeller være til hjelp. Likeledes kan dysmorfe tilstander noen ganger diagnostiseres ved hjelp av prenatal ultralyd. Ved fødselen må man foreta en klinisk vurdering. Dersom barnet viser sykdomstegn, haster det med videre utredning. Man vil kunne foreta en spesifikk utredning ut fra de foreliggende anamnesticke opplysninger. Behandlingen blir lagt opp som for syke barn (se nedenfor).

Dersom barnet er asymptomatisk, bør man starte ernæring. Utvis imidlertid varsomhet med protein initialt dersom det foreligger mistanke om defekt proteinmetabolisme (11). Bruk glukose 10% som infusjon, eventuelt supplert med fett til tarmen dersom organiske acidoser, fettsyreoksidasjonsdefekter og uttalt leversvikt kan utelukkes (14). Etter 48 timer tas innledende analyser (tab 4) eller eventuelt mer målrettede analyser ved konkrete mistanker om meta-

Tabell 4 Forslag til innledende prøver ved utredning av alvorlig sykt spedbarn (5, 7, 10, 11)

<i>Blodprøver</i>
Hb, Hvite m/diff, MCH, MCV, MCHC, trombocytter
Na, K, Cl, Ca, P
CRP, glukose, syre/base, NH ₄ ⁺
Bilirubin (konjugert/ukonjugert), ASAT, ALAT, INR
Urinstoff, urinsyre
Laktat, pyruvat
Ev. aminosyrer, karnitin
Ekstra glass serum og fullblod som fryses (-70 °C)
Heparinblod til kromosomanalyser
EDTA-blod til DNA-analyser
<i>Urinprøver</i>
Lukt, glukose, pH, elektrolytter, ketoner, reduserende substans
Metabolsk screening
Ekstraglass som fryses ned (-70 °C)
<i>Spinalvæskeprøver</i>
Celler, glukose, protein
Albumin, IgG, immunoelektroforese
Laktat, pyruvat, aminosyrer
Ekstraglass som fryses ned (-70 °C)
<i>Mikrobiologiske prøver fra</i>
Blod, overflater, urin, spinalvæske

bolsk sykdom. Dersom disse er negative, kan man gi proteinholdig ernæring (11). Etter nye 48 timer gjentas de innledende analyser. Dersom også disse er negative, er det totalt sett få holdepunkter for metabolsk sykdom. Barnet kan deretter ammes. Dersom analysene viser tegn til metabolsk sykdom, må spesifikke dietter iverksettes.

Metabolsk sykdom diagnostisert

Dersom metabolsk sykdom er sannsynlig ut fra klinisk undersøkelse og funn, vil første tiltak være å seponere all proteintilførsel, inklusive morsmelk (8, 11, 13). Barnet skal hydreres godt, og vedlikeholdsvæsken multipliseres med 1,25–1,5 (11). Det bør etableres sentral arteriovenøs tilgang for monitoring og infusjoner. Elektrolytter må korrigeres. Acidose bør korrigeres når pH er lavere enn 7,22 eller bikarbonat lavere enn 14 (11). Dette kan gjøres ved å gi natriumhydrogenkarbonat, først som bolus 1 mmol/kg, etterfulgt av 2–3 mmol/kg/6t. Dersom acidosen ikke lar seg korrigeres, vil dialyse måtte vurderes. Hemodialyse gir best effekt, men peritoneal dialyse har også vært brukt. Dialyse av spedbarn vil i de fleste tilfeller måtte foregå ved regionsykehus.

Kaloritilgangen bør sikres gjennom tilførsel av minst 60–70 kcal/kg/dag (tilsvarer 6,3–7,3 ml/kg/t av glukose 10%) (6), dette for å hindre katabolisme og i stedet opprette anabolisme. Blodsukknivået bør holdes mellom 5,5 mmol/l og 10 mmol/l. Ved blod-

Tabell 5 Medikamenter til bruk ved akuttbehandling av metabolsk sykdom hos nyfødte (utarbeidet i samarbeid med Ullevål apotek)

Generisk navn	Preparatnavn	Produsent	Styrke	Pakningsstørrelse	Antall ¹
Biotin	Biotin	Ullevål apotek	1 mg/ml	1 hetteglass à 10 ml	5 hetteglass
Pyridoxinhydroklorid (vitamin B ₆)	Pyridoksin	Ullevål apotek	50 mg/ml	5 ampuller à 1 ml	1 pakke
Tiamin (vitamin B ₁)	Tiamin	Nycomed Pharma AS	25 mg/ml	10 ampuller à 2 ml	1 pakke
Cyanocobalamin (vitamin B ₁₂)	Vitamin B ₁₂	Nycomed Pharma AS	1 mg/ml	5 ampuller à 1 ml	2 pakker
Nicotinamid M.M.	AFI-B-Total	Nycomed Pharma AS	1,65 mg/ml (nicotinamid)	1 hetteglass à 20 ml	3 hetteglass
Riboflavinfosfatnatrium (vitamin B ₂)	Vitamin B 2-injektoper	Pascoe	20 mg/ml	10 ampuller à 1 ml	3 pakker
L-karnitin	Carnitor	sigma-tau	200 mg/ml	5 ampuller à 5 ml	1 pakke
Natriumbenzoat	Sodium Benzoate BP	Martindale Pharmaceuticals	200 mg/ml	10 ampuller à 5 ml	2 pakker
Natriumfenylbutyrat	Sodium Phenylbutyrate	Martindale Pharmaceuticals	200 mg/ml	10 ampuller à 5 ml	2 pakker
Arginin hydroklorid	Arginin hydroklorid	Ullevål apotek	1 mmol/ml = 210 mg/ml	10 hetteglass à 100 ml	2 hetteglass
Folinsyre	Folsäure-Injektoper 5 mg	Pascoe	5 mg/ml	10 ampuller à 1 ml	2 pakker

¹ Tilstrekkelig for 5 dagers behandling av 3 kilos barn

sukkernivå over 12 mmol/l kan man gi hurtigvirkende insulin 0,05–0,1 IE/kg subkutant/intravenøst, noe som også fremmer anabolisme (13). Dersom det ikke er tegn til organiske acidoser, defekt i fettsyreoksidasjonen eller uttalt leversvikt, kan kaloritilfanget også sikres ved tilførsel av lipider intravenøst, eksempelvis Intralipid 1–2 g/kg/dag (tilsvarer 11–20 kcal/kg/dag) (6, 14).

Vitaminer i farmakologiske doser iverksettes fra første dag ved metabolsk acidose og forhøyet aniongap (1, 6, 10, 11, 13). Ved dette tiltaket tilføres kofaktorer for om mulig å øke enzymaktiviteten ved den metabolske defekten. Særlig viktig er det å gi pyridoksin (B₆), hydroksykobalamin (B₁₂) og biotin, da disse stoffene er klart assosiert med metabolske sykdommer med neonatal debut (13). I tillegg gis vanligvis tiamin (B₁), nikotinamid og riboflavin (B₂). Folinylsyre (2–3 mg/kg/dag i 3 dager) bør gis ved intractable kramper, da det er beskrevet terapeutisk respons på dette hos nyfødte (12). Alle vitaminene gis som daglige boluser i samme venøse tilgang. Karnitin gis også vanligvis ved metabolsk acidose med forhøyet aniongap, selv om dette er noe omdiskutert (6, 11, 13). Det teoretiske grunnlag er å øke utskillingen av patologiske metabolitter ved organiske acidoser, erstatte mangel ved primær karnitinmangel eller etterfylle økt forbruk ved sekundær karnitinmangel (defekter i fettsyremetabolismen).

Ved hyperammonemi (> 200 µmol/l) vil man forsøke å skille ut ammoniakk ved tilførsel av natriumbenzoat og natriumfenylbutyrat (13, 15). I tillegg gis arginin for å omgå enzymdefekt i ureasyklus. Ved alvorlig hyperammonemi (> 500 µmol/l) må hemo- eller peritoneal dialyse iverksettes snarest (13). I noen tilfeller produseres de patologiske metabolitter også av tarmbakterier (propionsyre, metylmalonsyre). Det vil i så fall være aktuelt å gi metronidazol 7,5 mg/kg × 3 inntil symptombedring (11).

Ved stabil klinisk tilstand uten tegn til progrediering av symptomer kan man starte forsiktig proteintilførsel, tilsvarende 0,5 g/kg/dag (10). Dette anbefales fra 1–3 dager etter symptomdebut, og kan gjennomføres selv om det ikke foreligger spesifikk diagnose. Dersom pasienten viser nevrologisk bedring, kan man iverksette gradvis økende peroral ernæring. Ved avklart diagnose vil det bli aktuelt med spesialtilpasset diett, der eksempelvis den aminosyren barnet ikke kan metabolisere, er utelatt.

Doseringer for vitaminer, karnitin, arginin, natriumbenzoat og natriumfenylbutyrat kan man finne i Rikshospitalets metodebok (16), eller få oversendt i tabellarisk form ved å kontakte artikkelforfatteren. Det kan ofte være vanskelig å få tak i disse stoffene på kort varsel. Det kan derfor være hensiktsmessig å ha dem stående på nyfødtafdelingen til enhver tid. I tabell 5 er det gjengitt et forslag til lagerbeholdning.

Dersom barnet dør

Dessverre er det fortsatt slik at det ikke alltid lar seg gjøre å diagnostisere eller behandle det syke barnets metabolske sykdom tidnok. Barnet får en organsvikt som er uopprettelig, og døden kan inntre raskt. Ved dødsfall før diagnostisering og ved alle akutte spedbarnsdødsfall er det viktig å få tatt adekvate prøver fra blod, urin, spinalvæske og ulike vev med tanke på diagnostisering post mortem (6, 10, 11, 13). Jo raskere disse prøvene blir tatt, desto bedre blir grunnlaget for de analysene som skal gjøres. Autolysen begynner umiddelbart, og vil gradvis forringe kvaliteten på biopsimaterialer. Eksempelvis vil man ved ureasyklusdefekt sjelden finne patologisk anatomisk korrelat, selv om man finner kraftig forhøyede ammoniumverdier i serum. Vevsprøver med tanke på enzymundersøkelser er derfor sentralt i forhold til diagnostisering. Prøver fra kroppsvæskene bør samles umiddelbart.

I tillegg til det materiale man trenger til analysene (oppført i tabell 4) bør det tas rikelig blod til nedfrysing ved –70 °C. Blod kan hentes ved hjertepunksjon. Blæren punkteres, og man forsøker å hente ut 20–30 ml urin til metabolsk screening og ev. mikrobiologiske analyser. Spinalvæske hentes til metabolske undersøkelser, minimum 1,2 ml. Hudbiopsi samt nålebiopsi fra lever og skjelettmuskel bør tas. Tilsvarende kan man ta åpne biopsier fra samme lokalisasjon samt fra hjertemuskel, hjerne og nyrer. Utførelsen bør skje i samarbeid med kirurg eller patolog. Dersom problemstillingen dukker opp i tilfeller der kirurg og/eller patolog ikke er tilgjengelig, bør man ha klart et opplegg for fiksering og oppbevaring av prøvematerialet i avdelingen. Dersom barnet blir obdusert kort tid post mortem, vil biopsier tas i forbindelse med dette. Dysmorfisme bør utløse fotografering og røntgen totalskjelett.

Konklusjon

Metabolske sykdommer som debuterer neonatalt, vil ofte gi uspesifikke symptomer hos alvorlig syke spedbarn. Det er viktig å ta dem med blant differensialdiagnosene og foreta en tilstrekkelig bred initialutredning. Dermed kan man fange opp patologiske prøvesvar som indikerer metabolsk sykdom og behov for ytterligere utredning og ev. behandling. Behandling med tanke på opprettelse av anabolisme, tilførsel av manglende stoffer og fjerning av toksiske metabolitter bør igangsettes så fort man har holdepunkter for metabolsk sykdom. Bare gjennom slike tiltak vil man kunne redusere mortalitet og morbiditet i denne pasientgruppen.

Litteratur

1. Seashore MR, Rinaldo P. Metabolic disease of the neonate and young infant. *Semin Perinatol* 1993; 17: 318–29.
2. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e10> (7.1.2000)

3. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum. Manual of metabolic paediatrics*. Preface. Friedrichsdorf: Milupa GmbH & Co.KG, 1999.
4. Chaves-Carballo E. Detection of inherited neurometabolic disorders. A practical clinical approach. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 801–20.
5. Saudubray JM, Ogier H, Bonnefont JP, Munnich A, Lombs A, Herve F et al. Clinical approach to inherited metabolic diseases in the neonatal period: a 20-year survey. *J Inher Metab Dis* 1989; 12 (suppl 1): 25–41.
6. Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. *Pediatr Rev* 1990; 11: 205–16.
7. Knudtson J, Søvik O, Vik T, Lindemann R, Halvorsen S. Metabolske sykdommer som årsak til acidose i nyfødteperioden. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 2319–23.
8. Goodman SI, Greene CL. Metabolic disorders of the newborn. *Pediatr Rev* 1994; 15: 359–65.
9. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995: 331–6.
10. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/6/e69> (27.4.1999).
11. Silverman GA, Cloherty JP, Levy HL, Korson MS. Inborn errors of metabolism. I: Cloherty J, Stark A. *Manual of neonatal care*. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998: 564–79.
12. Hoffmann GF, Surtees RAH, Wevers RA. Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. *Neuropediatrics* 1998; 29: 59–71.
13. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356: 583–7.
14. Knudtson J, Søvik O, Markestad T. Behandlings av kritisk dårlige spedbarn med mulig metabolsk sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 2061–3.
15. Rezvani I. Urea cycle and hyperammonemia. I: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, red. *Nelson. Textbook of pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2000: 367–72.
16. Rootwelt T, red. *Metodebok for barn over 3 mnd*. Oslo: Rikshospitalet, 2000: 146–67. <http://www.legeforeningen.no/yf/barnleg/metoder/stoffskifte.htm> (15.6.2000).

○