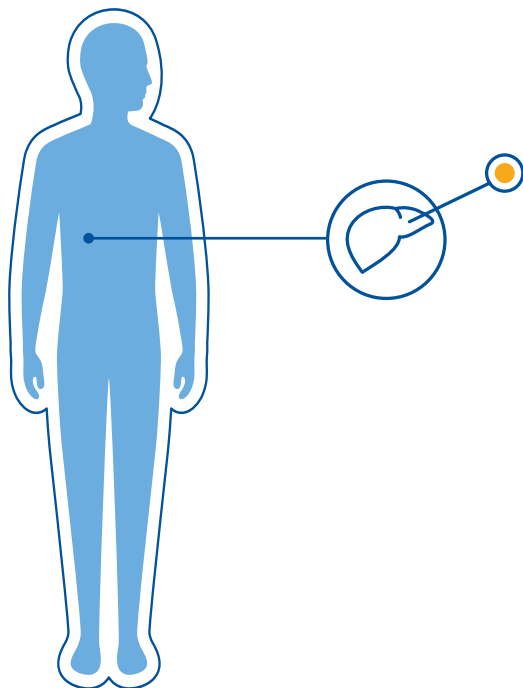


Ureasyklusdefekt



Dette er en gruppe arvelige stoffskiftesykdommer med feil i ureasyklus. Oppgaven til ureasyklusen er å omdanne giftig ammoniakk fra protein til urea, som kroppen kvitter seg med gjennom urinen.

UREASYKLUSDEFEKT

Sykdommer med feil i ureasyklus er en gruppe sjeldne, arvelige stoffskiftesykdommer (metabolske sykdommer). Forkortelsen UCD står for «urea cycle disorder», som en samlebetegnelse for feil i ureasyklus.

Ureasyklus sin hovedoppgave er å omdanne giftig ammoniakk fra protein i kosten til urea, som kroppen kvitter seg med gjennom urinen. Gruppen omfatter seks sykdommer med feil i et enzym i ureasyklus. I tillegg kan UCD skyldes feil i et av to transportprotein, som frakter stoffer i ureasyklus inn og ut av mitokondriene (små strukturer, organeller, i cellene). Hvis et av disse enzymene eller et av transportproteinene ikke virker som det skal, har man en sykdomsgivende feil i ureasyklus.

Sykdommenes alvorlighet varierer fra person til person. De mest alvorlige formene viser seg kort tid etter fødselen. Ved mildere former kan de første klare tegnene vise seg senere i barnealder eller først i voksenalder.

Forekomst

Sykdommer med feil i ureasyklus er svært sjeldne. For alle sykdommene samlet regner man med at en av 35 000 personer har UCD. Det betyr at det i Norge i gjennomsnitt blir født et eller to barn årlig med en av disse sykdommene.

Sykdomsgruppen omfatter følgende enzymfeil:

- NAGS-mangel = mangel på N-acetylglutamat-syntase
- CPS1-mangel = mangel på karbamyfosfat-syntetase-1
- OTC-mangel = (også kalt OCT) mangel på ornitin-transkarbamyrase. Dette er den vanligste formen for UCD
- ASS-mangel = mangel på argininosuksinat-syntetase, eller citrullinemi type 1 (CTLN1)

Om denne brosjyren

Beskrivelsen i denne brosjyren gjelder ikke alle med diagnosen. Det kan være store forskjeller innen én og samme diagnose. Vi forsøker her å beskrive det som er mest typisk; det som er utfordrende eller annerledes. Det som fungerer greit, blir ikke beskrevet like omfattende.

Hva er enzymer?

Enzymer er stoffer, hovedsaklig proteiner, som katalyserer de kjemiske prosessene i levende organismer. Enzymene fremmer de kjemiske reaksjonene uten at de selv forbrukes.

Det er enzymene som gjør det mulig for cellene å trekke energi ut av næringsmidlene, å lagre energi som fett og karbohydrat, og å bygge opp alle de bestanddeler som en levende celle består av, inkludert enzymene selv. Liv kan kjemisk sett sies å være resultatet av et kontrollert system av samarbeidende, enzymkatalyserte reaksjoner. Det er beskrevet vel 3000 forskjellige enzymer.

(Kilde: *Store norske leksikon*)

- ASL-mangel = mangel på argininosuksinat-lyase
- ARG1-mangel = arginase-mangel

Feil i et av to transportprotein regnes også med til UCD-diagnosene:

- Ornitin-translokasemangel, eller HHH-syndrom
- Citrinmangel eller citrullinemi type 2

Tegn og symptomer

Alvorlighetsgraden av sykdommene varierer mye. Mange blir alvorlig syke i løpet av dager eller få uker etter fødselen. Mildere former kan vise seg senere, ofte i forbindelse med en vanlig infeksjon med feber eller omgangssyke. Noen få blir ikke diagnostisert før sent i barneårene eller i voksen alder.

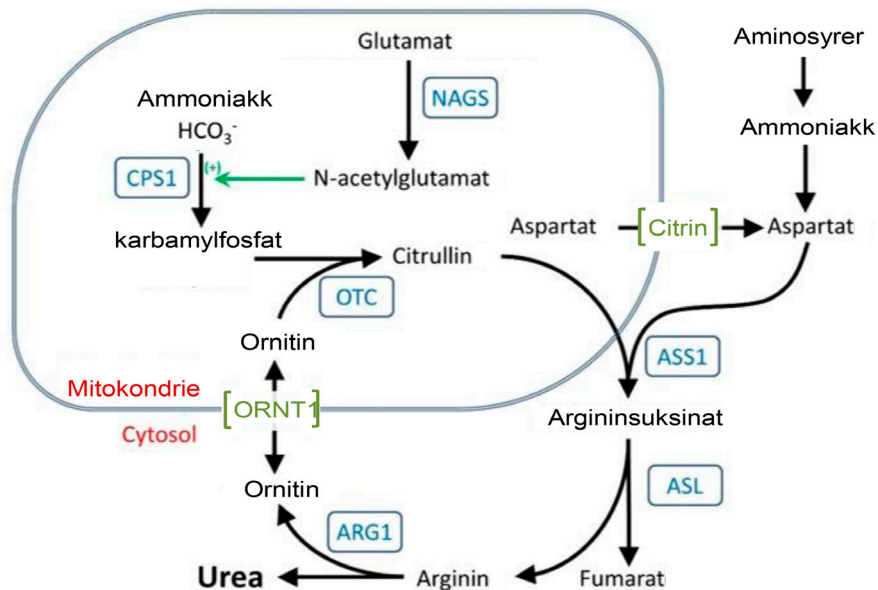
De første tegnene på ureasyklus-sykdommer er dårlig appetitt, kvalme og oppkast, uttalt søvnighet og slapphet. Ved de fleste sykdommene i ureasyklus får man høyt ammoniakknivå i blodet. Ammoniakk er svært giftig for hjernen.

Hvis man ikke får rett diagnose og behandling raskt, kan en metabolsk krise med høyt ammoniakknivå utvikle seg til bevisstløshet, kramper og koma, og eventuelt død (metabolsk krise). Noen barn med UCD får diagnosen på grunn av forsinket utvikling, uten forutgående metabolsk krise.

Ureasyklus-sykdommer kan ofte medføre hjerneskadener som utviklingshemming, epilepsi og motoriske vansker.

Årsaker

Den grunnleggende årsaken til sykdommene er en genfeil



Figuren viser ureasyklus og hvor i syklusen de ulike enzymene virker. Ureasyklusen finnes i leveren og omdanner ammoniakk til urea. Dette skjer trinnvis. Så frakter blodet urea til nyrene for å bli en del av urinen. De seks enzymene er markert i blått (NAGS, CPS1, OTC, ASS1, ASL, ARG1). Transportproteinene er markert i grønt mellom mitokondrie og cytosol som citrin og ORNT1 (ornitintranslokase).

i ett av de seks genene som styrer dannelsen av enzymene i ureasyklusen.

Disse enzymene styrer hvert sitt trinn i ureasyklus, og er helt nødvendige for at syklusen skal gå rundt. Ureasyklus omdanner de nitrogenholdige delene av protein til urea. Omdanningen skjer i leveren, og hindrer at ammoniakk stiger til giftig nivå kroppen. Urea blir skilt ut i urinen. I tillegg produserer ureasyklus arginin.

Høyt ammoniakknivå er svært giftig og kan gi varige skader,

spesielt i hjernen. Med for høyt ammoniakknivå blir man alvorlig syk med en såkalt stoffskiftekrise (metabolsk krise). Når et barn eller voksen får påvist en ureasyklussykdom første gang, er det oftest i forbindelse med en alvorlig stoffskiftekrise. Da er det nødvendig med sykehusbehandling i form av medisiner og tilførsel av energi i form av karbohydrater (sukker). Noen trenger også dialyse (rensing av blodet i en maskin) som hjelp til å redusere høye ammoniakknivå.

Når personen senere viser tegn til begynnende sykdom eller tegn på begynnende stoffskiftekrise, starter man med akuttbehandling eller SOS-regime hjemme. Hvis personen ikke viser bedring i løpet av få timer, er sykehusinnleggelse nødvendig.

Arvegang

Vanligvis har vi 46 kromosomer i hver celle, hvorav 23 er arvet fra mor, og 23 fra far. To av disse kromosomene, kalt X og Y, bestemmer om vi blir gutt eller jente. Menn har et X-kromosom fra mor og et Y-kromosom fra far (XY). Kvinner har derimot to X-kromosomer (XX), et fra hver av sine foreldre. Genene våre sitter på kromosomene. De kromosomene som ikke er kjønnskromosom, kalles autosomale.

Dersom genfeilene i familien er kjent, er det mulig med fosterdiagnostikk.

Ved genetiske tilstander kan personen selv, foreldre, eller andre slektninger be om genetisk veiledning av spesialist i medisinsk genetik eller genetisk veileder. Fastlege eller annen behandlende lege kan henvise til en medisinsk genetisk avdeling.

Om fem av enzymdefektene og feil i de to transportproteinene:

Sju av ureasyklusdefektene arves *autosomt recessivt*. Ved autosomal recessiv arvegang har barnet/personen med tilstanden arvet et sykdomsfremkallende gen (det vil si et gen med en genfeil) fra hver av foreldrene. Når det sykdomsfremkallende genet er til stede hos bare ett av de to genene i et gitt genpar, viker det for (er recessivt i forhold til) det normale genet. Foreldrene er selv friske, men de er bærer av det sykdomsfremkallende genet. Hvert barn de får sammen, har 25 % risiko for å få det sykdomsfremkallende genet i dobbelt dose og dermed bli syk, 25 % sjans for å ha to normale gener, og 50 % risiko for å være frisk bærer av ett sykdomsfremkallende og ett normalt gen.

Spesielt om OTC-mangel, ornitin-transkarbamylase-mangel:

Genet for OTC, ornitin-transkarbamylase, sitter på X-kromosomet. Feil i dette genet vil føre til at kroppen ikke kan fremstille enzymet i tilstrekkelige mengder.

Når en kvinne har feil på OTC-genet har barna hennes 50 % sannsynlighet for å arve sykdommen. De vil enten arve mors X-kromosom med normalt gen eller det X-kromosomet med genfeil. Hvis en mann med mild form for OTC-mangel får barn, vil døtrene alltid arve hans X-kromosom med et skadet OTC-gen. Sønnene hans vil ikke arve dette.

Gutter som arver genet fra sin mor vil alltid bli syke, siden de kun har et X-kromosom. Gutter med alvorlig OTC-mangel dør vanligvis som små.

Kvinner har to X-kromosomer, derfor har kvinner med OTC-mangel vanligvis både et gen med genfeil og et normalt gen. Det normale genet vil vanligvis produsere nok fungerende enzym. Men noen jenter og kvinner får likevel symptomer. Da er det skadete genet aktivert i leveren. I de fleste tilfellene er symptomene mildere og starter senere i livet enn hos gutter. Hvis det friske OTC-genet er aktivert i lever, vil ikke jenter få symptomer. Hvis jenta har arvet det skadete X-kromosomet fra mor, kan genfeilen gi seg forskjellig utslag hos mor og datter.

Hvordan stilles diagnosen?

Man får vanligvis diagnosen ureasyklussykdom i forbindelse med en stoffskiftekrise / metabolsk krise. Blodprøver viser høy ammoniakk og lite arginin (unntak: ved argininasemangel har man høye nivåer av arginin). Undersøkelser av blod og urin kan gi svar på hvilken type UCD det er snakk om.

En genanalyse vil bekrefte diagnosen, og fortelle hvilket enzym i ureasyklus som er rammet.

Behandling og oppfølging

Medisinsk behandling

Behandlingen av UCD er først og fremst å hindre forgiftning fra ammoniakk. Dette gjøres med medisiner og proteinreduert diett. Daglig oppfølging ivaretas hjemme av pårørende og personen selv, etter hvert ofte med bistand av andre omsorgspersoner.

Den medisinske oppfølgingen skjer i samarbeid mellom lokalt sykehus, og lege og klinisk ernæringsfysiolog ved universitetssykehus som har erfaring med medfødte stoffskiftesykdommer (metabolske sykdommer). Oppfølgingen krever jevnlig blodprøvekontroller, undersøkelser og behandling hele livet.

Kvinner med mildere former for ureasyklussykdommer trenger ekstra tett oppfølging under svangerskap og i forbindelse med fødsel.

Diett

For å unngå at ammoniakknivået i kroppen blir for høyt, må man begrense mengden protein fra mat og drikke. Alle mennesker trenger protein, men ved ureasyklussykdommer skal man bare ha akkurat så mye som kroppen trenger til vekst og vedlikehold. Protein er laget av aminosyrer og noen av disse er livsnødvendige (essensielle), andre kan kroppen lage selv. Mange med UCD trenger et tilskudd eller proteinerstatning for å få i seg nok av disse essensielle aminosyrene.

Mange med UCD blir uvel av proteinrik mat som kjøtt, fisk, egg, ost og melk. De viser aversjon mot slike matvarer fra tidlig alder, og det kan være svært vanskelig å få dem til å spise.

Det er viktig med mange nok måltider i løpet av døgnet for å sikre en jevn tilførsel av energi (kalorier). For lange opphold mellom måltidene fører til at kroppen bryter ned protein fra muskler og annet vev. Det kan

overbelaste ureasyklus og føre til økning i ammoniakk. Barn trenger ofte mat i løpet av natten, også etter spedbarnsalder.

Ernæring gjennom sonde kan være nødvendig for å sikre energitilførselen. Sondematen gis vanligvis gjennom en gastrostomi eller "knapp" på magen (PEG).

Det varierer fra person til person hvor streng dietten må være.

Medisiner

- Ammoniakksenkende medikamenter
- Arginin eller citrullin (ikke ved arginaseangel)
- Andre medisiner, som for eksempel karnitin, kan være aktuelle ved enkelte av UCD-diagnosene. Noen bruker andre medikamenter i tillegg for å behandle komplikasjoner og senskader.
- Levertransplantasjon er aktuelt for noen

OBS: Man bør om mulig unngå medikamenter som øker katabolisme eller påvirker ureasyklus (for eksempel store doser kortison, valproat). Behandlende lege kan om nødvendig vurdere bruken.

Akuttbehandling eller SOS-regime

Stoffskiftekriser med økende ammoniakknivå i kroppen starter gjerne i forbindelse med vanlige infeksjonssykdommer som gir feber og/eller oppkast. Andre årsaker kan være mat med mye protein, eller faste i forbindelse med medisinske undersøkelser eller behandling. Fysiske anstrengelser uten tilførsel av energi (sukker) og større skader/traumer kan også føre til en stoffskiftekrise

Små barn går raskere inn i en metabolsk krise enn eldre barn og voksne.

Ved mistanke om sykdom (feber over 38,5, kvalme, unormal sløvhets eller irritabilitet) må man starte med SOS-regime raskt.

1. Kutt ut mat og drikk med naturlig protein (inntil 24-36 timer)

2. Gi SOS-blanding. Blandingen er en drikk med karbohydrat (en glukosepolymer som omdannes til sukker i kroppen). Personens alder avgjør hvor mye man skal ha og hvor sterk blandingen skal være. Blandingen erstatter mat og annen drikk. Både barn og voksne må få dette i rette mengder, regelmessig gjennom hele døgnet.

Dersom personen kaster opp, hvis bedring uteblir eller tilstanden

forverrer seg, må man raskt kontakte lege og sykehus. Da gir man intravenøs akuttbehandling i tillegg til annen nødvendig behandling.

Alle med UCD skal ha retningslinjer for akuttbehandling eller SOS-regime fra behandlende spesialist. Det er viktig å endre retningslinjene etter personens alder og individuelle behov.

Alt man trenger for å gjennomføre SOS-regimet må være tilgjengelig der personen oppholder seg mye, for eksempel hjemme, i barnehagen, på skolen. På nærmeste sykehus er det viktig at retningslinjene for SOS-regime ligger i journalen.

E-læringskurs

Et norsk e-læringskurs om SOS-regime er tilgjengelig på nettstedet <https://sjelden.no/>

Kjernejournal

Informasjon om akuttbehandlingen og diagnosen bør stå i personens kjernejournal.

Annen oppfølging av barn og voksne

Behov for tiltak og hjelp varierer. Mange med en ureasyklussykdom trenger oppfølging og tilrettelegging i hjemkommunen.

Spesielt sårbare perioder er barnehagestart, skolestart og overgang fra en skole til en annen og ikke minst overgangen til voksenlivet. Det er viktig å starte planleggingen tidlig.

- **Koordinator, ansvarsgruppe og en individuell plan** kan gjøre det enklere å ivareta oppfølgingen. Gode planer og hensiktsmessig samarbeid bidrar til oversikt og forutsigbarhet både for brukeren, familien og hjelpeapparatet.
- Barn med ureasylusykdom kan trenge tilrettelagt undervisning og spesialpedagogisk oppfølging. **PPT** bør inn tidlig for å utrede og planlegge
- **Helsesykepleier** er en viktig støttespiller for foreldre, barn og ungdom ved sykdommer som krever mye oppfølging. Det er lurt å sørge for god informasjon til helsestasjonen.
- **Fysisk aktivitet** er positivt også for personer med ureasylusdefekter. Type aktivitet, intensitet og varighet varierer. Det er lurt å tilpasse måltidene så man får spise både før og etter aktiviteten. Små pauser med sukkerholdig drikke eller mat kan være nødvendig.
- Mange har behov for oppfølging

av **fysioterapeut**.

- Hjelp til tilrettelegging og tiltak i utdanning, arbeidsliv og i hverdagens gjøremål er nødvendig for mange voksne med ureasylusykdommer.
- Hyppig kontroll og forebyggende behandling hos **tannlege/ tannpleier** er nødvendig. Lavproteindietter inneholder ofte mye sukker som kan øke faren for tannråte.
- Oppfølging fra **habiliterings-tjenesten** for barn og voksne kan være aktuelt.
- Det er viktig å informere om tilstanden og hva som må gjøres ved mistanke om akutt sykdom. Det gjelder for eksempel slektninger og venner, personale i barnehage og på skole, omsorgsarbeidere og assistenter.



Å leve med ureasylusdefekt

Å få et barn med en sjelden og alvorlig diagnose kan oppleves som krevende og utfordrende. Det setter i gang tanker, spørsmål og følelser som det kan være viktig å snakke med andre om. De fleste foreldre har stort behov for informasjon om hvordan diagnosen kan påvirke barnets utvikling og familiens hverdag.

Etter hvert trenger også barnet selv og eventuelle søsken alderstilpasset informasjon.

Få hjelp

Det kan være vanskelig å akseptere at man må leve med en sykdom som krever livslang behandling. Å følge en streng diett gir både praktiske og følelsesmessige utfordringer. Det kan styrke livskvaliteten å få hjelp til å finne gode og hensiktsmessige mestringsstrategier for barn, ungdom og voksne med ureasyklussykdommer og deres pårørende. Samtaler med familie og venner kan være til stor hjelp. Man kan også be om hjelp til å bearbeide vanskelige følelser hos psykologisk helsepersonell i hjemkommunen.

Mange setter pris på kontakt med andre som lever med samme eller lignende diagnoser. Ureasyklussykdommene er svært sjeldne og har ingen egen brukerforening, men Den norske PKU-foreningen er åpen for alle stoffskiftesykdommer der proteinredusert diett er en del av behandlingen. Senter for sjeldne diagnoser eller behandler på sykehuset kan også formidle kontakt til andre.

Senter for sjeldne diagnoser bidrar gjerne med informasjon og veiledning. Senteret kan hjelpe

til med å overføre kompetanse om diagnosen og om det å leve med en sjelden sykdom til lokalt hjelpeapparat, barnehage og skole. Slik kan vi sammen øke kunnskap og forståelse for de utfordringene brukeren og familien møter i hverdagen.

Nye behandlingsmetoder

Det foregår hele tiden forskning på bedre behandlingsmetoder og medisiner for å begrense symptomer og skader som kan følge med ureasyklussykdommene. Ved noen av tilstandene kan levertransplantasjon være aktuelt.

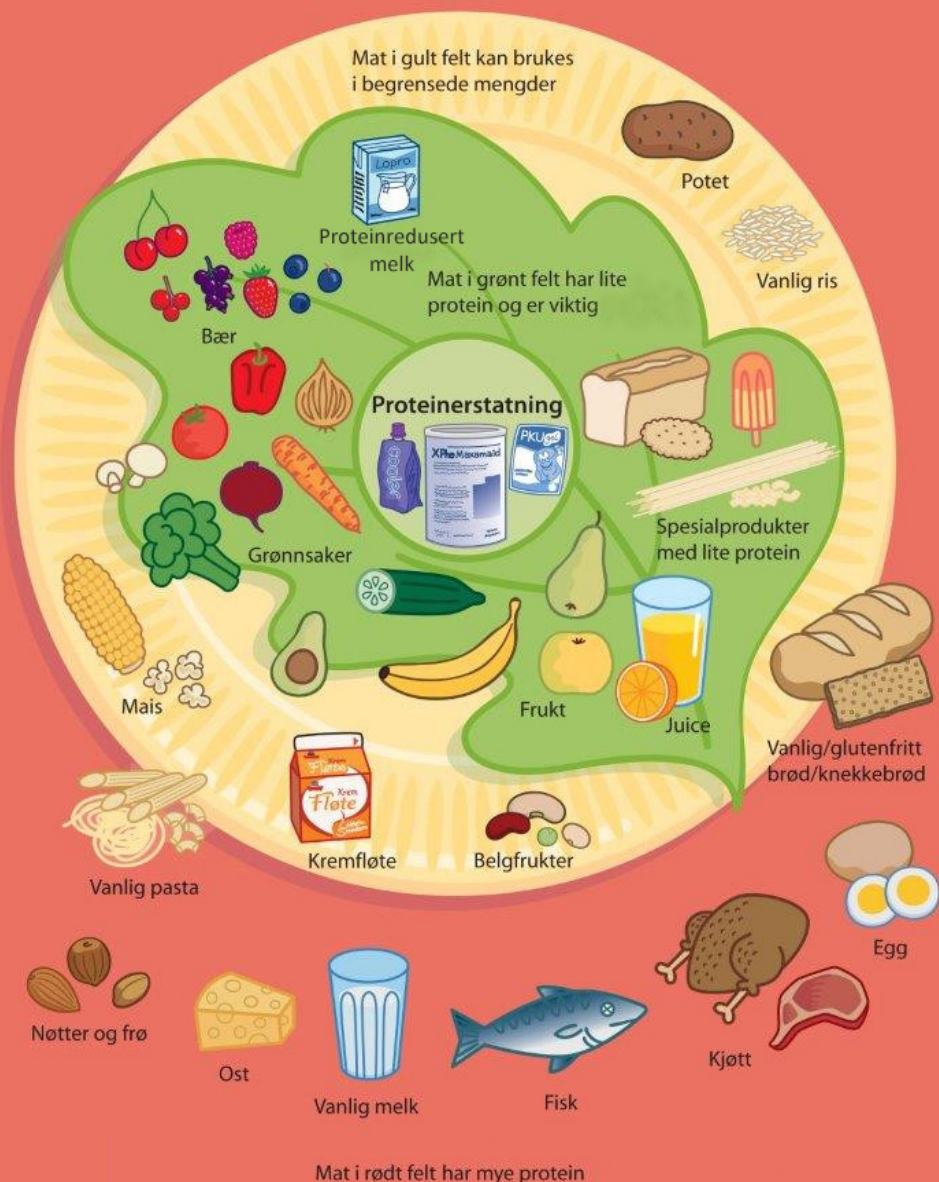
For mange metabolske sykdommer forsker man på genterapi eller måter for å erstatte det enzymet som ikke fungerer. Det er foreløpig langt frem før slik behandling er mulig.

Kostholdsprinsippene ved ureasyklussykdommer

(se illustrasjon)

- Ved UCD må man tilpasse mengden protein i kosten til det hver enkelt tåler.
- Mange trenger tilskudd av essensielle aminosyrer (en proteinerstatning).
- Matvarer uten protein og proteinreduerte spesialvarer er nyttig for de som må følge streng diett.

Proteinredusert kost med proteinerstatning



Aktuelle nettsider:

- **Et norsk e-læringskurs** om SOS-regime er tilgjengelig på nettstedet <https://sjelden.no/>
- **Et norsk e-læringskurs** "Diett ved feil i omdanningen av protein" er tilgjengelig på nettstedet <https://sjelden.no/>
- **Den norske PKU-forening**, Norsk forening for personer som bruker lavproteindietter: <https://pkuforeningen.no/>
- **Protein Nedbrydnings Defekt foreningen (PND)**, dansk forening for personer som bruker lavproteindietter: <https://pnd-foreningen.dk/>
- **Europeisk nettside** for medfødte stoffskiftesykdommer: <https://metab.ern-net.eu/>
- **Amerikansk nettside** om sjeldne diagnoser for foreldre, pasienter og fagpersoner: <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/>
- **Uptodate**, om diagnoser og behandling for behandlere: <https://www.uptodate.com>
- **Orphanet**, om sjeldne diagnoser, behandlingssteder osv i Europa: <https://www.orpha.net>

Februar 2021



SENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER

- et tverrfaglig, landsdekkende kompetansesenter, som tilbyr rådgivning, informasjon og kurs til pasienter, pårørende, helsepersonell og andre tjenesteytere.

Alle kan ta kontakt uten henvisning eller spesiell avtale.

Senteret innhenter og samordner fagkunnskap om og erfaringer med de sjeldne diagnosene, og formidler informasjonen gjennom rådgivning, kurs, hefter, videoer og nettsider.

Rådgivning

Vi gir råd og veiledning ved henvendelser på telefon og e-post, i møter på senteret, i pasientens lokalmiljø og på videokonferanse.

Kurs

Vi arrangerer kurs om medisinsk informasjon og generelle temaer som mestrings, kosthold, fysisk aktivitet, trygder og rettigheter og tilrettelegging i barnehage, skole og arbeidsliv.

Forskning og utvikling (FoU)

Gjennom våre forsknings- og utviklingsprosjekter samler vi kunnskap om levekår for våre diagnosegrupper. Vi formidler nye internasjonale forskningsresultater og resultater av egne prosjekter.

Brukermedvirkning

Vi samarbeider med enkeltbrukere, pårørende og brukerorganisasjoner.

Nasjonal kompetansetjeneste

Vi er et av ni sentre i Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser. Informasjon om sjeldne diagnoser får du også gratis på tjenestens telefon: 800 41 710.

Senter for sjeldne diagnoser

- en del av Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser

Illustrasjoner:
Melkeveien designkontor



 23 07 53 40

www.sjeldnediagnoser.no

E-post: sjeldnediagnoser@ous-hf.no

Facebook: Sjeldendiagnose

Post: Senter for sjeldne diagnoser,
Postboks 4950 Nydalen, 0424 Oslo

Besøk: Børrestuveien 3, Oslo