

# Ärftliga metabola sjukdomar med symtomdebut i vuxen ålder

## TIDIG OCH KORREKT BEHANDLING VID AKUTA SYMTOM KAN VARA LIVRÄDDANDE

**Mikael Oscarson**, med dr, specialistläkare  
 ● mikael.oscarson@karolinska.se

**Daphne Vassiliou**, specialistläkare; båda kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes

**Anna Nordenström**, docent, överläkare

**Ricard Nergårdh**, docent, överläkare; båda Astrid Lindgrens barnsjukhus

**Anna Wedell**, professor, överläkare, verksamhetschef

**Ulrika von Döbeln**, docent, överläkare; båda centrum för medfödda metabola sjukdomar; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**Ärftliga metabola sjukdomar** omfattar ett tusental mycket ovanliga sjukdomar [1-5]. De blir vanligen symtomgivande under det första levnadsåret men symtomdebut långt upp i vuxen ålder förekommer. Många av sjukdomarna går att behandla framgångsrikt förutsatt att behandlingen startar innan irreversibla skador uppstått. För drygt 500 av sjukdomarna är gendefekten känd. Vid mutationer som helt slår ut aktuell funktion får patienten vanligen en tidig symtomdebut. En andel av mutationerna ger dock en restfunktion, vilket gör att sjukdomen kan bli symtomgivande först senare i livet, i vissa fall till och med i sen vuxen ålder. Den svenska nyföddhetscreeningen (»PKU-provet«) som görs vid 2 dygns ålder har sedan 2010 utökats och omfattar nu 24 olika sjukdomar [6]. Detta innebär att vi numera upptäcker fler sjukdomar tidigt och redan från nyföddhetsperioden kan initiera behandling vilket för många av patienterna är livräddande. Lindrigare sjukdomsformer kan dock missas vid nyföddhetscreeningen och dagens vuxna befolkning har bara screenats för en handfull sjukdomar.

Vården är centraliserad till fem regionala metabola centra i Umeå, Uppsala, Stockholm (Karolinska Solna), Göteborg och Lund. Teamen består av specialistkunniga barnläkare och vuxenmedicinare, sjuksköterskor, dietister och psykologer. Specialiserade laboratorier för utredning av medfödda metabola sjukdomar finns på Karolinska universitetssjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Sjukdomarna indelas vanligen enligt Fakta I. Det är framför allt rubbningar i omsättningen av aminosyror eller fett samt mitokondriella sjukdomar som kan debutera med akuta livshotande symtom. Organiska acidurier orsakas huvudsakligen av ärftliga defekter i något av enzymstegen i nedbrytningen av aminosyror. Toxiska syror ackumulerar i vävnaderna och förgiftningssymtom från hjärnan dominerar men även andra organ påverkas i varierande grad vid de olika sjukdomarna. Ureacykeldefekter ger upphov till förhöjda nivåer av ammoniak som är mycket toxiskt främst för hjärnan. Defekter i nedbrytningen av fettsyror ger en nedsatt förmåga att utnyttja fett som energikälla samt minskad glukoneogenes. Dessa sjukdomar kan debutera med en plötsligt påkommande hypoglykemi ända upp i vuxen ålder. Defekter i uppbyggnaden eller nedbrytningen av glykogen och rubbningar i något av enzymstegen i glukoneogenesen är exempel på andra ärftliga sjukdomar som kan ge hypoglykemi. Vid mitokondriella sjukdomar orsakas energibristen av en nedsatt syntes av adenosintrifosfat (ATP), som krävs

för att driva metabolismen. Denna sjukdomsgrupp kan debutera med symtom från i stort sett vilket organ som helst och när som helst i livet. Energikrävande organ som hjärna och muskler är ofta drabbade.

Tack vare ökad kunskap om ärftliga metabola sjukdomar har ett växande antal vuxna patienter diagnostiserats under de senaste åren. Dessa har oftast haft partiella enzymdefekter som inte gett några eller mycket lindriga symtom tidigare i livet, men i samband med att kroppen utsätts för kraftig katabolism vid till exempel gastrointestinal blödning, kirurgi, cancerbehandling, snabb viktnedgång, kortisonbehandling, förlösning, gastroenterit eller annan infektion ackumuleras toxiska substanser i en sådan omfattning att akuta symtom uppstår. Majoriteten av de ärftliga metabola sjukdomar som debuterar med akuta symtom kan behandlas framgångsrikt om korrekt behandling sätts in tidigt i förloppet, se Fakta 2. Dessvärre har behandlingen ofta satts in för sent, vilket resulterat i död eller bestående hjärnskada hos flera av patienterna.

Nedan presenteras tre fallbeskrivningar som ska tjäna som en påminnelse till den kliniskt verksamma läkaren om att ha metabola sjukdomar i minnet även hos vuxna patienter. Fallbeskrivningarna bygger på en blandning av autentiska fall.

### FALLBESKRIVNINGAR

#### Fall 1

Fallet rör en 51-årig man som inkom akut med svår hu-

#### HUVUDBUDSKAP

- Ärftliga metabola sjukdomar ger vanligen symtom redan i nyföddhetsperioden eller före skolåldern.
- Sjukdomarna förekommer dock även i varianter som inte ger tydliga symtom i barneåren men kan debutera akut i samband med metabol stress ända upp i vuxen ålder.
- Vid akut påkommen medvetanderubbning där inte annan förklaring finns bör en möjlig metabol sjukdom vara ett differentialdiagnostiskt övervägande, och akut provtagning och behandling bör ske.
- Diagnostiken har förbättrats dramatiskt på senare tid, och utvecklingen av nya terapier är också intensiv. Kunskap om sjukdomarna blir därför allt viktigare även inom vuxenmedicinen.

## FAKTA 1. Indelning av medfödda metabola sjukdomar

1. Omsättning av »små molekyler«: kolhydrater, fett, aminosyror, porfyri-ner, nukleotider, vitaminer, kofaktorer
2. Mitokondriella sjukdomar
3. Lysosomala sjukdomar
4. Peroxisomala sjukdomar
5. Membrantransportdefekter

## FAKTA 2. Utredning och behandling av metabola sjukdomar

- Hos patienter med en avvikande kognitiv utveckling eller atypiska psykiska symtom bör man misstänka att en ovanlig medfödd metabol sjukdom kan orsaka symtombilden. Man bör åtminstone göra en metabol screening med bestämning av homocystein, aminosyror och ammonium i plasma samt organiska syror i urinen (se Tabell 1). Prov bör tas fastande på morgonen.
- Vid akut påkommen medvetanderubbning där inte annan förklaring finns bör prov tas

skyndsamt och man bör därefter snarast påbörja behandling mot förmodad metabol sjukdom. Principerna för behandlingen är att bryta katabolismen och inte tillföra de ämnen (dvs protein och fett) som inte kan brytas ned. Starta direkt intravenös tillförsel av tioprocentig glukoslösning (med elektrolyter) i en infusions-takt motsvarande 3 000 ml/dygn. Målsättningen är att hålla P-glukos strax över referensintervallet för att upprätthålla ett endogent insulinpåslag och därmed

motverka katabolism. Korrigera också eventuella elektrolytrubbningar och acidos.

- Fortsatt behandling styrs utifrån laboratorieresultaten och man bör snarast samråda med kollega som är van att handlägga dessa sjukdomar.
- En effektiv behandling finns ofta, men den måste påbörjas skyndsamt för att undvika permanenta hjärnskador och skador på andra organ.

vudvärk, illamående och kräkningar. Han hade under det gångna året sökt vård upprepade gånger på grund av huvudvärk. Utredning som inkluderat datortomografi av hjärnan hade inte visat något avvikande.

Under det första vårddygnet blev mannen medvetandesänkt och successivt allt djupare medvetlös. Man misstänkte meningit eller encefalit. Infektionsprov, transaminaser och lumbalpunktion var utan anmärkning förutom ett förhöjt likvorlaktat (3,3 mmol/l). EEG visade långsam rytm som vid en encefalit, varför man satte in behandling med acyklovir. Datortomografi av hjärnan visade en normal bild. Man gav femprocentig glukoslösning intravenöst. Prov sändes för virusdiagnostik samt för toxikologisk screening och dessa utföll negativt.

Dag 2 var patienten djupt medvetlös och hyperventilerade,  $p\text{CO}_2$  var 2,2 och pH 7,6. Man kontaktade metabolteamet vid Karolinska universitetssjukhuset och prov togs för utredning av metabol sjukdom med analys av aminosyror i plasma, organiska syror i urinen samt bestämning av ammoniak i plasma. Man rekommenderade insättning av tioprocentig glukoslösning med en infusionshastighet med syfte att ge en glukosnivå strax ovan normalområdet för att inducera ett insulinpåslag som blockerar nedbrytning av protein och fett. Ammonium i plasma var 240  $\mu\text{mol/l}$  (ref <30), vilket ingav stark misstanke om en ureacykeldefekt. Patienten överfördes till ett universitetssjukhus. Ammoniumhalten hade nu stigit till 630  $\mu\text{mol/l}$ .

Dag 3 startades hemofiltration samt ammoniak-sänkande behandling med natriumbensoat. Bensoat reagerar med aminosyran glycin till bildning av bensoylglycin som utsöndras i urinen. På detta sätt blir patienten av med en kvävemolekyl för varje bensoatmolekyl som tillförs. Patienten fick intravenös hyperkalorisk tillförsel av Intralipid och tioprocentig glukoslösning. Nu fann man ett sjunkande Hb, och gastroskopi visade en duodenal blödning som behandlades med lokal adrenalininjektion.

Dag 4 var patienten fortfarande djupt medvetlös och hade kramper. Duodenalblödningen stoppades med clips och patienten fick blodtransfusioner. Ammonium sjönk under påföljande dygn från 450 till 50  $\mu\text{mol/l}$  och hemofiltrationen avslutades. Han fick fort-

satt intravenös tillförsel av Intralipid och glukos samt tillägg av aminosyror motsvarande 0,4 g protein/kg och dygn.

Dag 5 visade datortomografi av hjärnan ett utbrett hjärnödem. Ammonium i plasma höll sig kring 50  $\mu\text{mol/l}$ , det vill säga acceptabelt normalt. Bestämning av aminosyror i plasma samt orotsyra i urinen visade att patienten hade en defekt i sitt ornitintranskarbamoylas (så kallad OTC-brist, se Figur 1). Detta är en X-bundet nedärvd sjukdom, och diagnosen verifierades senare med mutationsanalys.

Patienten överlevde men har fått utbredda hjärnskador. Vid samtal med anhöriga visade det sig att han hade haft kramper som liten och en del skolsvårigheter. Han hade varit väsentligen frisk men under de senaste veckorna varit personlighetsförändrad och haft huvudvärk. Under veckan före ankomsten till sjukhus hade han ibland tett sig ostadig och vinglig. Han har aldrig varit medvetlös tidigare i livet.

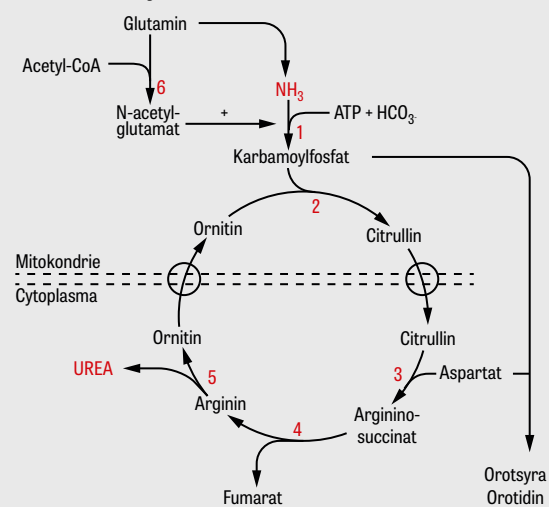
Patienten hade ett förlopp som är klassiskt för en ureacykeldefekt med sen debut. Huvudvärk, illamående, psykiska symtom och ataxi är vanligt vid viss

## TABELL 1. Prov för utredning av misstänkt akut metabol sjukdom

Tag omgående kontakt med ett regionalt metabol team som finns i Umeå, Uppsala, Stockholm (Karolinska Solna), Göteborg och Lund för diskussion om fortsatt handläggning. På jourtid kan barnmedicinbakjouren på respektive centrum förmedla kontakt med metabolspecialiserad kollega.

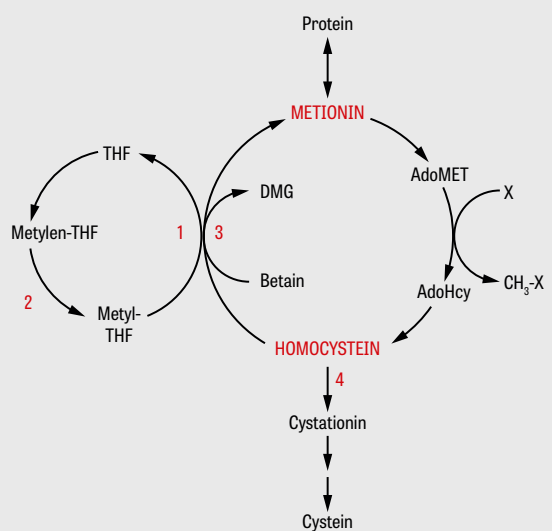
Blod/plasma	Urin
a. Allmänna prov <ul style="list-style-type: none"> <li>• blodgas (inklusive elektrolyter och anjongap)</li> <li>• glukos och ketoner</li> <li>• leverfunktionsprov, kreatinkinase (CK)</li> <li>• laktat (tas på isbad, analyseras omgående, kan också analyseras på blodgas)</li> <li>• ammoniumjon (tas på isbad, analyseras omgående, ring laboratoriet före provtagning)</li> <li>• homocystein</li> </ul>	
b. Prov för riktad diagnostik, heparinplasma <ul style="list-style-type: none"> <li>• aminosyror</li> <li>• karnitin, fritt och förestrat</li> <li>• acylkarnitiner vid misstanke om betaoxidationsdefekt</li> <li>• EDTA-blod, för DNA-analyser</li> </ul>	b. Prov för riktad diagnostik Stickprov 5–10 ml, inte dygnssamling <ul style="list-style-type: none"> <li>• organiska syror</li> <li>• aminosyror</li> <li>• orotsyra</li> </ul>

**FIGUR 1. Ureacykeln**



► I ureacykeln gör vi oss av med överskott av kväve främst från aminosyror. Ureacykeln har sex enzymsteg där det sjätte, N-acetylglutamatsyntetas (6) har en reglerande effekt genom att syntetisera N-acetylglutamat som aktiverar det första enzymsteget, karbamoylsyntetas (1) i själva cykeln. I steg 2 (ornitintranskarbamoylas, OTC) kondenserar ornitin med karbamoylfosfat till bildning av citrullin. Citrullin transporteras från mitokondrien ut i plasma för de påföljande enzymstegen som genererar urea. Vid OTC-brist ackumuleras karbamoylfosfat i mitokondrien och diffunderar ut i plasma där det genererar syntes av pyrimidiner med ackumulering av bland annat orotsyra, som används som markör.

**FIGUR 2. Omvandling av homocystein till metionin**



► Homocystein omvandlas till metionin genom att metyltetrahydrofolat donerar en metylgrupp till kobalamin till bildning av metylkobalamin som i sin tur donerar metylgruppen till homocystein så att metionin bildas (1). Metyltetrahydrofolatet har bildats från metylenetetrahydrofolat med hjälp av MTHFR (2). Betain kan gå in som alternativ metylgruppsdonator (3). Via bland annat enzymet cystationin- $\beta$ -syntas (4) omvandlas också homocystein till cystein. THF = tetrahydrofolat; DMG = dimetylglycin

ammoniakintoxikation. Vid svår ammoniakintoxikation fick patienten medvetandepåverkan och hyperventilation på grund av en central påverkan på andningscentrum. Snabb riktad behandling är av yttersta vikt. Ju högre ammoniaknivå och ju längre exponering, desto större risk för hjärnskada. I detta fall är duodenalblödningen med proteinbelastning och katabolism sannolikt förklaringen till att kapaciteten i ornitintranskarbamoylas inte räckte till.

## Fall 2

Fallet rör en 32-årig man som inkom akut efter ett krampfall i hemmet. Han var vid ankomsten medtagen men hämtade sig snabbt spontant. Infektionsprov, blodstatus, transaminaser och en datortomografi av hjärnan visade inga avvikelser. Han var sammanboende och arbetade som affärsbiträde, och paret hade inga barn. Det framkom att patienten hade haft inlärningssvårigheter i skolan och svårt med kamratkontakter. I släkten fanns ingen med krampsjukdom eller liknande problem och patienten hade två helt friska syskon.

Patienten hade inte utretts medicinskt tidigare och därför togs nu bland annat en metabol screening med bestämning av aminosyror i plasma och organiska syror i urinen. Plasmaamino-syror visade en sänkt koncentration av metionin, 13  $\mu\text{mol/l}$  (ref 15-30  $\mu\text{mol/l}$ ). Analys av organiska syror var utan anmärkning. En rubbing i omsättningen av homocystein misstänktes och man kartlade detta genom bestämning av homocystein, metionin, metylmalonat, kobalamin och

folat (se Figur 2). Homocystein var 75  $\mu\text{mol/l}$  (referensintervall 5-16  $\mu\text{mol/l}$ ) och metionin åter lågt (14  $\mu\text{mol/l}$ ). Övriga parametrar låg gott och väl inom normalområdet.

Den fortsatta utredningen med enzymbestämning i fibroblaster odlade från en hudbiopsi visade att patienten hade en nedsatt aktivitet i enzymet metylenetetrahydrofolatreduktas (MTHFR), vilket verifierades med mutationsanalys. I denna gen finns två polymorfier som är mycket vanliga och förekommer i homozygot form hos cirka 10 procent av befolkningen. Dessa polymorfier ger måttligt förhöjt homocystein vid folatbrist. Den aktuella patienten hade dock två allvarligare mutationer ärvda från respektive förälder.

Defekten resulterar i brist på S-adenosylmetionin som är metylgruppsdonator i en rad syntesvägar bland annat för uppbyggnad av myelin och i metyleringen av DNA. Patienten behandlades med tillskott av B12, folat samt betain. Med hjälp av leverenzymet betain-homocysteinmetyltransferas kan betain donera en metylgrupp till homocystein varvid metionin bildas via denna alternativa väg (Figur 2). Med denna behandling låg metioninnivån hos patienten i mitten av normalområdet medan homocystein fortfarande var förhöjt (cirka 25-55  $\mu\text{mol/l}$ ). Han behandlades även med antiepileptika och mädde sedan betydligt bättre än tidigare. Hans kognitiva svårigheter kvarstår dock i dag.

## Fall 3

Fallet rör en 28-årig kvinna som inkom akut på grund

av huvudvärk och domningar i ena kroppshalvan. En datortomografi av hjärnan visade en sinustrombos i sinus transversus både på höger och vänster sida. Behandling med heparininfusion samt warfarin påbörjades. Patienten var sammanboende och arbetade som ekonom. Hon hade inte haft några speciella sjukdomar tidigare under livet och det fanns ingen here-ditet för tromboembolisk sjukdom.

På avdelningen kontrollerades P-homocystein som var kraftigt förhöjt (387  $\mu\text{mol/l}$ ) medan nivåerna av ko-balamin och folsyra var normala. Tyvärr blev fortsatt metabol utredning fördröjd, och patienten utvecklade under tiden en depression som krävde inläggande vård men förbättrades efter att antidepressiv medicinerings påbörjades. Kompletterande utredning visade fortsatt kraftigt förhöjda nivåer av homocystein liksom kraftigt förhöjt metionin, medan nivåerna av metylmalonat var normala. Detta är förenligt med en defekt i enzymet cystationin- $\beta$ -syntas (CBS) vilket leder till ackumulering av både homocystein och metionin. Höga homocysteinnivåer leder till ökad risk för tromboembolisk sjukdom och det är också vanli-gare med depressioner hos dessa patienter. Genetisk diagnostik bekräftade att patienten var homozygot för en vanlig punktmutation i CBS-genen som leder till aminosyrautbytet Ile278Thr. Denna enzymvariant har viss restaktivitet, och genom att behandla med höga doser av enzymets kofaktor pyridoxin (vitamin B6) kan enzymfunktionen delvis återställas, varvid nivåerna av homocystein och metionin till stor del normaliseras. Patienten hade också utvecklat dimsyn som tolkats som en biverkan till den antidepressiva medicinerings. En bedömning av ögonläkare visade dock att hon hade en partiell linsluxation, vilket är en vanlig komplikation då homocystein reagerar med fibrillin som är en viktig komponent i upphängning-  
en av linsen.

Sammantaget hade patienten en så kallad B6-sva-rande homocystinuri. Hon behandlas nu med 480 mg pyridoxin dagligen och har näst intill normalisera-de nivåer av homocystein och metionin. Efter några månader arbetade hon åter heltid, och både warfarin och den antidepressiva medicinen har kunnat sepo-neras. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DSHI

## SUMMARY

Inherited metabolic diseases usually present in the neonatal period or before school age. A growing portion of the disorders can be treated successfully, and an increasing number of patients are now treated in adult medicine. Several of the disorders also exist as attenuated variants without distinct symptoms in childhood. They can present as an acute onset event during metabolic stress in adulthood. We describe three patients with acute clinical decompensation in adulthood with severe sequelae and propose investigations to help diagnose such patients. One patient was unconscious from ammonia intoxication and developed severe neurological sequelae because of a defect in the urea cycle. A second patient had seizures caused by a defect in the conversion of homocysteine to methionine, resulting in lack of S-adenosylmethionine. A third patient had a stroke and grossly elevated homocysteine caused by undiagnosed homocystinuria. Recently there have been dramatic improvements in diagnostic methods, and new therapies are continuously being developed. Knowledge of these disorders is therefore of increasing importance also in adult medicine.

## REFERENSER

1. von Döbeln U, Särth E. Ärflika metabola sjukdo-mar. I: Werner S, redaktör. Endokri-nologi. Stockholm: Liber; 2015. pp. 464-81.
2. Nordenström A, von Döbeln U. Metabola sjukdo-

- mar. I: Norgren S, Ludvigsson J, Nor-man M, redaktörer. Akut pediatrik. Stockholm: Liber; 2010. p. 123-31.
3. Socialstyrelsen. Ovanliga diagno-ser. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>
4. Online Mendelian Inheritance in

- Man. An online catalog of human genes and genetic disorders. <http://omim.org>
5. GeneReviews. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
6. Karolinska univer-sitetssjukhuset. PKU-provet. <http://karolinska.se/pku>