

- mide and Moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). *BMJ* 1984; 289: 659.
10. Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS. Hyponatremia and Moduretic-grand mal seizures: a review. *J R Soc Med* 1989; 82: 479-83.
  11. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1106-11.
  12. Goldstein CS. Idiopathic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion possibly related to advanced age. *Ann Intern Med* 1983; 99: 185-8.
  13. Berl T. Treating hyponatremia: what is all the controversy about? *Ann Intern Med* 1990; 113: 417-9.
  14. Sterns RH. The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* 1990; 88: 557-60.
  15. Verbalis JG. Hyponatremia. *Endocrinologic causes and consequences of therapy. Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 1-7.

# FYTOSTEROLEMI OKÄND MEN ALLVARLIG SJUKDOM

## Xantomatos i barndomen varningssignal

**Fytosterolemi är en sällsynt autosomalt recessiv xantomatös steroidinlagringssjukdom med uttalad disposition för prematur koronarateroskleros. Xantomen kan utvecklas trots normala eller endast måttligt förhöjda kolesterolnivåer i cirkulationen. Sjukdomen karakteriseras av ökad absorption av växtsteroler från tarmen, och man finner kraftigt ökade koncentrationer av dessa föreningar i cirkulation och vävnad. Den basala biokemiska defekten har ännu inte definierats.**

**Det första fallet av fytosterolemi som diagnostiserats i Sverige beskrivs.**

Växtsteroler är viktiga lipidkomponenter i växter, och ett stort antal sådana föreningar har beskrivits. Strukturrellt liknar de alla kolesterol, och de

vanligaste växtsterolerna skiljer sig från kolesterol bara vad gäller sidokedjan (Figur 1). Den kvantitativt viktigaste växtsterolen är sitosterol, som har en etylgrupp i kolesterolsidokedjans 24-position.

Växtoljor, nötter, sädesprodukter, fettrika grönsaker och frukt är de viktigaste dietära källorna till växtsteroler. Intaget av växtsteroler varierar naturligtvis med dieten. I USA räknar man med att det dagliga intaget av växtsteroler är ca 180 mg medan motsvarande intag i Japan är mer än dubbelt så högt [1, 2].

Växtsteroler utgör omkring 20 procent av totalmängden steroider i en normal västeuropeisk eller nordamerikansk föda. Medan kolesterol absorberas till 30-50 procent är motsvarande upptag av växtsterolen sitosterol bara ca 5 procent [3, 4]. Orsaken till den betydligt sämre absorptionen av växtsteroler är ofullständigt utredd men kan eventuellt vara kopplad till en mycket låg grad av esterifiering i tunntarmsmukosan jämfört med kolesterol [4]. Egna studier talar för att människan normalt inte metaboliserar växtsteroler till gallsyror [5].

Normalt ser man bara spårmängder växtsteroler i cirkulationen, mindre än 1 procent av koncentrationen kolesterol. Den vanligen använda enzymatiska rutinmetoden för kolesterolbestämning medbestämmer växtsteroler. För analys av växtsteroler i cirkulationen utnyttjas gaskromatografi, eventuellt i kombination med masspektrometri.

### Ökad absorption av växtsteroler

År 1973 beskrev Bhattacharyya och Connor två systrar med uttalade subkutana xantom och senxantom som hade utvecklats i tidig barndom trots normala kolesterolnivåer i cirkulationen [3]. Växtsteroler befanns utgöra 11-16 procent av totalsteroiderna i plasma, och absorptionen av växtsteroler var kraftigt ökad hos de två patienterna. Sjukdomen benämndes sitosterolemi eller fytosterolemi.

Sedan dess har mellan 30 och 40 patienter beskrivits med denna autosomalt recessiva sjukdom (för en översikt, se Björkhem och Muri-Boberg [4]). De

### Författare

#### TOVE HALLBÖÖK

ST-läkare vid barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Helsingborgs lasarett, f n underläkare vid Universitetssjukhuset i Lund

#### BENGT KRISTIANSSON

docent, överläkare vid barnmedicinska kliniken, Östra sjukhuset, Göteborg

#### HANS HILDEBRAND

chefsöverläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Länsjukhuset, Kalmar

#### GUNNAR NORDIN

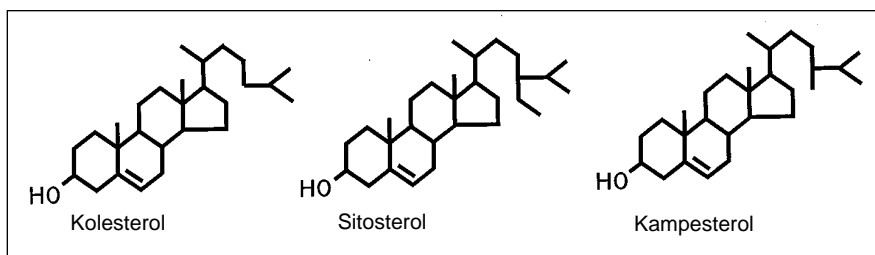
överläkare, kliniskt kemiska laboratoriet, Helsingborgs lasarett

#### DIETER LUTJOHANN

fil dr, gästforskare, kliniskt kemiska laboratoriet, Huddinge sjukhus

#### INGEMAR BJÖRKHEM

professor, överläkare, kliniskt kemiska laboratoriet, Huddinge sjukhus.



**Figur 1.** Strukturen av kolesterol och de två vanligaste växtsterolerna. Sitosterol skiljer sig från kolesterol genom en etylgrupp i sidokedjans 24-position medan kampesterol här i stället har en metylgrupp.

vanligaste kliniska komplikationerna förutom xantom är tidig koronarateroskleros och hemolys. Mjältförstoring och artritbesvär har också rapporterats hos flera patienter. Ungefär hälften av patienterna har en måttlig eller uttalad hyperkolesterolemi. Den allvarligaste konsekvensen av fytosterolemi är den ibland mycket tidiga utvecklingen av koronarsjukdom. Avancerad angina pectoris och hjärtdöd har beskrivits hos flera patienter under 20 års ålder.

### Grundläggande defekten okänd

Den grundläggande biokemiska defekten bakom fytosterolemi är ännu okänd. Inte bara växtsteroler utan även kolesterol och »skaldjurssteroider» absorberas i större utsträckning än normalt hos dessa patienter [6-8]. Sekretionen av växtsteroler från lever till galla tycks vara minskad [7, 8], något som ytterligare tenderar att öka ackumuleringen i cirkulationen och vävnaderna. Som förklaring till den kombinerade absorptionsdefekten har man bland annat föreslagit minskad steroidspecificitet av acyl-CoA-kolesterolacyltransferas (ACAT) i tarmmukosan, störningar i den transcellulära transportprocessen, minskad aktivitet av hydroximetylglutaryl-CoA-reduktas (HMG-CoA-reduktas) i mukosacellerna [4]. En ökad esterifiering av sitosterol i tarmmukosan skulle kunna leda till ökad absorption medan en liknande ökning av esterifieringen i levern skulle kunna medföra en minskad gallsekretion.

Patienter med fytosterolemi har en kolesterolsyntes som är minskad till hälften eller mindre än hälften. Flera grupper har också funnit en minskad nedbrytning av kolesterol till gallsyror [4]. Sannolikt är dessa förändringar sekundära till hyperabsorptionen av steroider i tarmen [4]. Infusion av sitosterol på rätta befanns leda till minskad aktivitet av det hastighetsreglerande enzymet i gallsyribiosyntesen, kolesterol 7 $\alpha$ -hydroxylas, och patienter med fytosterolemi tycks ha en minskad aktivitet av detta enzym [9, 10].

Varför ackumuleringen av växtsteroider leder till xantombildning och tidig hjärt-kärlsjukdom, trots endast obetydligt förhöjda och ibland normala kolesterolnivåer, är också oklart. En

möjlighet är att den höga koncentrationen av växtsteroler i cirkulationen påverkar lipoproteinernas stabilitet och vävnadsupptag. Höga koncentrationer av växtsteroler är cytotoxiska gentemot odlade endotelceller [11].

För ett knappt år sedan diagnostiserades det första fallet av fytosterolemi i Skandinavien, en 4-årig norsk flicka [12]. Vi beskriver nu här det första kända svenska fallet av sjukdomen.

### KASUISTIK

16-årig gosse som vid 5 års ålder utvecklade xantom i knä- och armbågsveck, på skinkorna och under ögonen. Senare utvecklades xantom även på armbågarna. På misstanken familjär hyperlipoproteinemi typ IIA påbörjades dietbehandling. S-kolesterol var då 13,9–15,3 mmol/l och S-triglycerider 1,1–0,9 mmol/l.

Plasmalipidanalys visade kraftig förhöjning av LDL-fraktionen med LDL-kolesterol 10,9 mmol/l. Lipidelektrofores visade kraftig förhöjning av LDL-fraktionen med LDL-kolesterol 10,9 mmol/l. S-kolesterol halverades vid dietbehandling. Då fler xantom tillkom trots detta insattes Questran, och S-kolesterol sjönk till 4.

Vid 10 års ålder noterades måttlig trombocytopeni (TPK  $100 \times 10^9/l$ ) och lätt leverpåverkan (S-ASAT, S-ALAT omkring 1,0  $\mu$ kat/l).

Vid 13 års ålder insjuknade patienten i perikardit med tamponad som krävde akut perikardiocentes. Utredning med tanke på infektion, malignitet, autoimmun eller reumatisk sjukdom utföll negativt liksom senare metabol utredning. Förnyad lipoproteinutredning visade endast förhöjt Lp(a). Vid 15 års ålder utfördes en 50-procentig perikardektomi. Man hade då konstaterat sammanlagt sju episoder med exudation i perikardiet trots ett och ett halvt års steroidbehandling. Transaminaserna har legat kontinuerligt förhöjda mellan 1 och 31  $\mu$ kat/l. Initialt såg man en samvariation med perikarditerna med kraftigt förhöjda nivåer, S-ASAT 12  $\mu$ kat/l och S-

ALAT 31  $\mu$ kat/l, men även utan minsta perikarditeffusion sågs förhöjda transaminaser. Leverbiopsi togs ad modum Menghini, och PAD visade uttalad makrovesikulär steatos, jämnt fördelad inom acini. Uttalat inslag av s k single cell-nekros. I hepatocyterna förelåg inlagring av eosinofilt material av hyalinkaraktär, sannolikt Malloryhyalin. Alltsedan perikardektomin har transaminaserna legat stabilt runt 2  $\mu$ kat/l.

### Trombocyt dysfunktion

Sedan 10 års ålder noterades trombocytkoncentration runt  $100 \times 10^9/l$ . Under prednisolonbehandlingen utvecklade patienten ett blödande duodenalsår. I samband med leverbiopsin uppstod en diffus blödning. Efterföljande koagulationsutredning visade en trombocyt dysfunktion med förlängd blödningstid och sänkt trombocytadhesivitet.

Efter perikardektomin vid 15 års ålder noterades relativt stabilt läge med sjunkande levervärden. Bilden dominerades nu i stället av trötthet, värk i underbenen och vid ett par tillfällen tenosynovitbesvär i akillessenor och knän. Patienten är pubertetsmässigt adekvat och välutvecklad.

Vid 15 års ålder väcktes misstanken att patienten kunde ha en fytosterolemi. Kolestyraminbehandlingen sattes ut under några veckor och ett serumprov skickades för analys av växtsteroler. Man fann kraftigt förhöjda nivåer sitosterol (1,0 mmol/l, normalt 0,02 mmol/l), kampesterol (0,8 mmol/l, normalt 0,03 mmol/l). Kolestyraminbehandlingen sattes sedan in igen vilket resulterade i en sänkning av de två växtsterolerna med 22 procent respektive 50 procent. Kolesterolnivån reducerades av behandlingen från 4,4 mmol/l till 2,8 mmol/l (36 procent).

Beträffande herediteten kan noteras att patientens föräldrar är friska utan hyperlipemi eller förhöjda nivåer av växtsteroider i cirkulationen. Patientens mormor dog vid 45 års ålder. Obduktionen visade myokardinfarkt och arterioskleros i aorta.

### Kommentar

Det är ingen tvekan om diagnosen fytosterolemi vad gäller vår patient, och nivåerna växtsteroler i cirkulationen ligger på samma mycket höga nivåer som rapporterats från tidigare fall. Xantombilden, de förhöjda kolesterolnivåerna, artritbesvären och trombocyt-rubningen stämmer också med litteraturen. Vi har inte funnit några rapporter om perikardit hos patienter med fytosterolemi, och även leveraffektion tycks vara ovanligt i samband med denna sjukdom. Det är möjligt att även patientens mormor hade fytosterolemi. Som förväntat för heterozygoter [4] har pati-

entens föräldrar normala cirkulerande nivåer av växtsteroler.

Man misstänkte länge att vår patient hade heterozygot familjär hyperkolesterolemi typ IIA, och det har hänt tidigare att fytosterolemi förväxlats med denna sjukdom [4]. I båda fallen är behandling med anjonbytare en lämplig terapi. Vår patient behandlades tidigt med kolestyramin med drastiskt sänkta kolesterolnivåer som följd. Utsättning av kolestyraminbehandlingen i samband med provtagning för analys av växtsteroler resulterade i förhöjningar av både kolesterol och sitosterol i cirkulationen.

I likhet med andra kolestyraminbehandlade patienter med fytosterolemi försvann xantomerna hos vår patient några månader efter att behandlingen insatts. Sannolikt kan man sänka nivåerna av växtsterol ytterligare genom dietrestriktioner.

I litteraturen finner man att dels andra läkemedel använts vid fytosterolemi (neomycin och sitostanol), dels annan terapi i form av ileum-bypass-operation [4]. Behandlingsresultaten tycks vara liknande dem man kan erhålla med kolestyramin.

### Fler svenska fall tänkbara

Fytosterolemi är en utomordentligt sällsynt sjukdom som framför allt skall misstänkas vid utredning av barn med tidig utveckling av xantom och normala eller endast måttligt förhöjda kolesterolnivåer i cirkulationen. Den viktigaste differentialdiagnosen är familjär hyperkolesterolemi typ IIA, som ju är betydligt vanligare.

En annan differentialdiagnos till fytosterolemi är cerebrotendinös xantomatos (CTX), som också karakteriseras av tidigt uppträdande xantom hos patienter med oftast normala kolesterolnivåer [4]. Den steroid som framför allt ackumuleras i cirkulation och vävnader vid denna sjukdom är kolestanol, medan nivåerna av växtsteroler i cirkulationen oftast är normala. I likhet med fytosterolemi är CTX utomordentligt sällsynt, och såvitt vi vet har ännu inget fall av sjukdomen diagnostiserats i Sverige. Avgörande för diagnosen fytosterolemi är gaskromatografisk analys av växtsteroler i serum, något som kan utföras på Huddingelaboratoriet. Analys av kolestanol i serum kan ske samtidigt för att utesluta misstanke om CTX. Det är inte osannolikt att det finns fler svenska patienter med fytosterolemi som primärt fått en felaktig diagnos. Även om sådana patienter behandlas korrekt med kolestyramin förbättrar man sannolikt prognosen om man även inför dietrestriktioner med minskat intag av växtsteroler.

### Referenser

1. Connor WE. Dietary sterols: Their relationship to atherosclerosis. *J Am Diet Assoc* 1968; 52: 202-8.
2. Hiraki K, Shimazu C, Takezoe R, Ozeki Y. Cholesterol, phytosterol and polyunsaturated fatty acid levels in 1982 and 1957 Japanese diets. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1986; 32: 363.
3. Bhattacharyya AK, Connor WE.  $\beta$ -Sitosterolemia and xanthomatosis: A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest* 1974; 53: 1033-43.
4. Björkhem I, Muri-Boberg K. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *Metabolic basis of inherited diseases*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 2073-99.
5. Boberg KM, Einarsson K, Björkhem I. Apparent lack of conversion of sitosterol into C-24 bile acids in humans. *J Lipid Res* 1990; 31: 1083-8.
6. Lutjohann D, Björkhem I, Beil UF, von Bergmann K. Sterol absorption and sterol balance in phytosterolemia evaluated by deuterium-labeled sterols: effect of sitostanol treatment. *J Lipid Res* 1995; 36: 1763-73.
7. Gregg RE, Connor WE, Lin HB Jr. Abnormal metabolism of shellfish sterols in a patient with sitosterolemia and xanthomatosis. *J Clin Invest* 1986; 77: 1864-72.
8. Miettinen TA. Phytosterolemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: A case with high plant sterol absorption, impaired sterol absorption and low cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 27-35.
9. Boberg KM, Åkerlund JE, Björkhem I. Effect of sitosterol on the rate-limiting enzymes in cholesterol synthesis and degradation. *Lipids* 1989; 24: 9-12.
10. Shefer S, Salen G, Nguyen L, Batta AK, Packin V, Tint GS et al. Competitive inhibition of bile acid biosynthesis by endogenous cholestanol and sitosterol in sitosterolemia with xanthomatosis. Effect on cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. *J Clin Invest* 1988; 82: 1833-9.
11. Boberg KM, Pettersen KS, Prydz H. Toxicity of sitosterol to human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51: 509-16.
12. Lutjohann D, Björkhem I, Ose L. Phytosterolemia in a Norwegian family. Diagnosis and characterization of the first Scandinavian case. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56: 229-40.

## TILLVÄXT



## FAKTORER

### Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11-50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19