

Glycerolkinasbrist med symtomdebut i vuxen ålder

Ovanlig orsak till koma, metabol acidos, hypoglykemi och hypotermi



ENIKÖ FODOR, ST-läkare, medicinska kliniken, Danderyds sjukhus AB; vid tiden för patientfallet vik underläkare, VO internmedicin, Södersjukhuset AB, Stockholm
CHRISTINA HELLERUD, med dr, biomedicinsk analytiker, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, institutionen för biomedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
JOHAN HULTING, docent, överläkare, MIVA, VO kardiologi, Södersjukhuset AB, Stockholm
CHRISTINE KARLSON-STIBER,

överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm
LARS ABRAHAMSSON, sjukhuskemist, avdelningen för klinisk kemi, Uddevalla sjukhus
THOMAS NYSTRÖM, med dr, överläkare
DAN E H ANDERSSON, med dr, överläkare
ÅKE SJÖHOLM, professor, överläkare, Karolinska institutet, Stockholm
 ake.sjoholm@sodersjukhuset.se
 de tre sistnämnda, VO internmedicin, Södersjukhuset AB, Stockholm

Glycerolkinas (GK; EC 2.7.1.30; ATP:glycerol-3-fosfotransferas) katalyserar ATP-medierad fosforylering av glycerol till glycerol-3-fosfat, vilken är en viktig intermediär i glukos- och lipidmetabolismen och kan fungera som substrat i bla glukolysen och glukoneogenesen och i syntesen av triglycerider och andra glycerolipider (Figur 1).

Mellan 70 och 90 procent av GK-producerat glycerol-3-fosfat oxideras till dihydroxiacetonfosfat av glycerol-3-fosfatdehydrogenas och shuntas därefter in i glykolyesen, medan resterande fraktion bildar triglycerider tillsammans med fria fettsyror [1, 2]. Under fasta bidrar glycerol med ca 20 procent av leverns glukoneogenetiska kapacitet hos vuxna [1, 3], medan bidraget under icke-fastande förhållanden är kvantitativt försumbart. GK reglerar således inträdet av glycerol i metabolismen, och GK-defekter resulterar i förhöjda nivåer av glycerol i såväl serum som urin samt hämrad glukoneogenes [1, 2].

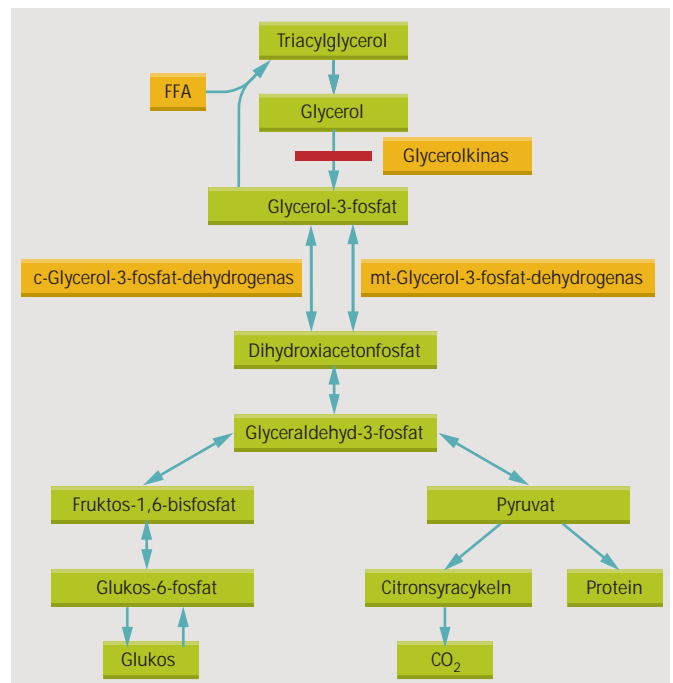
Komplex eller isolerad glycerolkinasbrist

Glycerolkinasbrist, GKD (MIM 307030), en mycket ovanlig X-bunden recessiv sjukdom, förekommer i två former:

- Komplex GKD som innebär en deletion av GK-genen jämte genen för Duchennes muskeldystrofi och/eller kongenital binjurehypoplasi [1].
- Isolerad GKD som ett resultat av punktmutationer, små deletioner eller insertioner i GK-genen och utan samtidig förekomst av Duchennes muskeldystrofi eller kongenital binjurehypoplasi.

Komplex GKD är förenad med svåra symtom, varav hormonbrist orsakad av kortisolsvikt debuterar tidigt i livet, ofta redan första levnadsdygnet. År 2000 var antalet rapporterade fall ca 100 i 78 släkter. Antalet rapporterade fall av den isolerade formen är betydligt lägre: 38 rapporterade fall inom 24 släkter [1]. I Sverige känner vi i dag till mer än 10 släkter med den isolerade formen av GKD, där ofta flera individer är drabbade.

Den isolerade formen kan vara helt asymtomatisk och upp-



Figur 1. Schematisk bild av metabola processer där glycerol är en viktig intermediär. Det röda strecket markerar enzymdefekten glycerolkinasbrist (GKD). FFA = fria fettsyror; c = cytoplasmiskt; mt = mitokondriellt.

täcks ofta hos äldre individer på grund av terapiresistent pseudohypertriglyceridemi. Dessa patienter har falskt förhöjda nivåer av triglycerider i serum, eftersom mätning av triglycerider vanligen baseras på analys av mängden glycerol som genereras vid lipolys av triacylglycerol [4, 5].

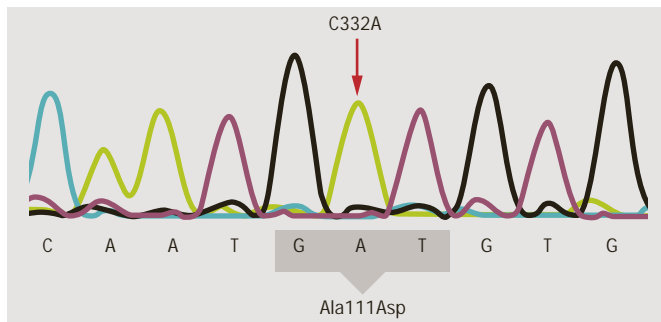
Barn med glycerolkinasbrist har däremot ofta svåra hypoglykemiska symtom med metabol acidos vid relativt lindriga infektioner som förkylning och maginfluensa eller efter intensiv fysisk aktivitet [3, 6]. Dessa symtom kan bli allvarliga, leda till sänkt medvetande eller i vissa fall även till medvetslöshet, och patienterna behöver oftast sjukhusvård.

Studier av individer med glycerolkinasbrist har visat att

■ sammanfattat

Glycerolkinasbrist är en mycket ovanlig X-bunden recessiv sjukdom. Vi rapporterar här ett fall av nyupptäckt isolerad glycerolkinasbrist hos en vuxen man, som insjuknade med fulminanta och intensivvårdskrävande

symtom i form av koma, grav metabol acidos, hypoglykemi och hypotermi. **Sjukdomsbilden** var associerad med en – för första gången beskriven – punktmutation, C332A, i exon 4 i glycerolkinasgenen.



Figur 2. DNA-sekvens från en del av amplifierat cDNA från glycerolkinasgenen visar patientens punktmutation, C332A, vilken leder till en förändring av aminosyrasekvensen i proteinet.

symtomen avtar med åldern, vilket är kopplat till leverns ökade kapacitet att bilda glukos från glukoneogenetiska prekursorer. Dessa individer saknar möjlighet att bilda glukos från det glycerol som frisätts vid fettförbränningen, vilket motsvarar ca 20 g glukos per dygn [3]. Inom samma släkt finns rapporterat individer med samma genetiska förändring, där en individ har svåra hypoglykemiska symtom under hela barndomen, medan andra aldrig haft några symtom [3].

Vi rapporterar här ett ovanligt fall av nyupptäckt isolerad GKD hos en vuxen man associerat med en – för första gången beskriven – punktmutation, C332A, i exon 4 i GK-genen. Glycerolkinasbristen debuterade med fulminanta och intensivvårdskrävande symtom i form av koma, grav metabol acidosis, hypoglykemi och hypotermi.

FALLBESKRIVNING

Patienten var en tidigare frisk 26-årig man med akademisk utbildning, välordnad social situation och utan missbruksanamnes. Han inkom i ambulans till Södersjukhusets akutmottagning på grund av medvetandesänkning. Kvällen innan hade han enligt vittnesuppgifter tillsammans med kamrater besökt ett par krogar i Stockholms innerstad och intagit alkohol i form av starköl och starksprit (sammantaget ca 12 cl ren etanol, även om retrospektiv uppskattning av mängden intagen alkohol är behäftad med notoriska svårigheter) men inga droger. Föräldrarna hittade patienten okontaktbar, perifert kall och ej väckbar i sängen efterföljande kväll.

Under ambulanstransporten uppmättes ett kapillärt glukosvärde på 2,1 mmol/l, varför 30-procentig glukos gavs intravenöst. Vid ankomsten till Södersjukhusets akutmottagning var patienten väckbar och pratbar men ej adekvat, GCS (Glasgow coma scale) 4 + 4 + 6 = 14, hypoterm (31,8 °C) utan att ha legat ute, cirkulatoriskt stabil och övrigt status väsentligen u.a. Eftersom blodgasanalys visade kraftig acidosis (pH 7,06), överfördes patienten – efter tillförsel av tiamin (Betabion) och Tribonat och efter akut DT-skalle (som visade normala fynd) – till medicinska intensivvårdsavdelningen (MIVA) på misstanke om intoxication med metanol eller etylenglykol.

Vid ankomsten till MIVA utvecklade patienten generaliserade kramper och medvetlöshet (GCS = 3). Han behandlades med diazepam iv (Stesolid), infusion Tribonat, glukos-etanolinfusion, lågdos noradrenalin samt respiratorvård. Ny blodgasanalys visade grav acidosis med såväl metabol som respiratorisk komponent (pH 6,87, pO_2 11,3 kPa, pCO_2 7,23 kPa, base deficit 26,8 mmol/l och laktat 24 mmol/l).

Giftinformationscentralen kontaktades, och citratdialys påbörjades på misstanke om etylenglykolförgiftning. Eftersom analysapparaten på Karolinska universitetssjukhuset i

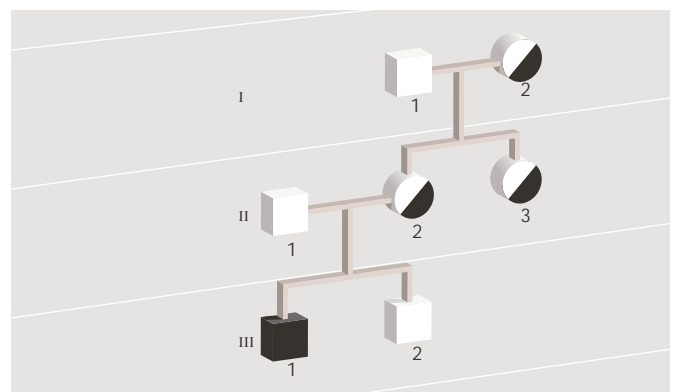
Stockholm tillfälligtvis var ur funktion, transporterades intoxicationsproven till laboratoriet i Linköping, som rapporterade en nivå av etylenglykol i serum på 20 mmol/l. Härmed ansågs diagnosen etylenglykolförgiftning säkerställd, och behandlingen med citratdialys omväxlande med hemodialys jämte glukos-etanolinfusion fortsattes. Senare samma dygn meddelade samma laboratorium en nivå av S-etylenglykol på 26 mmol/l, varför behandlingen fortsattes. Anmärkningsvärt nog sågs aldrig någon påverkan på njurfunktionen, och övriga rubbningar (acidosis, laktatökning m m) normaliserades under intensivvårdsbehandlingen.

Efter ytterligare ett dygns behandling enligt ovan rapporterades oförändrad nivå av etylenglykol (19 mmol/l). Det anmärkningsvärda förloppet – jämte frånvaron av kalciumoxalatkrystaller i urinen – föranledde ifrågasättande av analysmetodens validitet. För förnyad medicinsk bedömning skickades därför samma prov till kemiska laboratoriet vid Uddevalla sjukhus, som utnyttjar gaskromatografisk och masspektrometrisk analys, vilket tillåter specifik bestämning av etylen- och propylenglykol jämte glykolat och som (till skillnad från den enzymatiska analysmetoden) inte korsreagerar med glycerol.

Analysen i Uddevalla avslöjade att patienten aldrig haft etylenglykolförgiftning, utan att det hela tiden rört sig om glycerol, som är en atoxisk substans med lätt berusningseffekt och osmolaritetshöjande egenskaper. Nästa fråga var huruvida patientens glycerolförhöjning uppkommit genom exogen tillförsel eller via endogen överproduktion. Eftersom S-glycerol stigit under vårdtiden på MIVA, trots full dialys, var det rimligt att anta att det rörde sig om endogen överproduktion. Misstanke om glycerolkinasbrist (GKD) uppkom därför.

Nivåerna av glycerol i serum överstiger normalt inte 0,2–0,3 mmol/l; vår patient hade 2,7 mmol/l, men värden på upp till 8 mmol/l förekommer hos GKD-patienter [1]. Patientens U-glycerol var 81 mmol/l (normalt: <0,2 mmol/l). Dessa höga halter av glycerol i serum och urin förklaras av att aktiviteten av glycerolkinas i fibroblaster från patienten var <1 procent av normal aktivitet [5].

Analys av mRNA från fibroblaster visade att patienten har en punktmutation, C332A, i exon 4 i genen för glycerolkinas



Figur 3. Släkträd som visar hur mutationen C332A förekommer inom familjen. Patient (III:1) är hemizygot (helt fylld symbol) för mutationen; hans mamma (II:2), moster (II:3) och mormor (I:2) är heterozygoter (halvt fylld symbol) för mutationen, medan morfar (I:1) inte har mutationen (ofylld symbol). Patientens pappa (II:1) och bror (III:2) är inte undersökta för den genetiska variationen utan bara kontrollerade med avseende på halten glycerol i urin. Män symboliseras av kvadrater och kvinnor av cirklar.

[7]. Detta leder till förändring av aminosyran alanin till aspartat i position 111 i proteinet (Figur 2). Alanin är en liten opolär aminosyra, medan aspartat har en negativt laddad sidokedja som genom sin laddning kan interferera med proteinets tertiärstruktur, och detta är den troliga förklaringen till att enzymet inte fungerar.

Verifiering av mutationen genom amplifiering av exon 4 från DNA har gjorts, och denna enklare teknik kan användas för att påvisa känd mutation hos övriga släktingar (Figur 3).

DISKUSSION

Vi rapporterar här ett ovanligt men mycket lärorikt fall, där glycerolkinasbrist hos en vuxen individ debuterade med mycket svåra och potentiellt livshotande symtom (koma, grav acidosis, hypoglykemi och hypotermi). Den differentialdiagnostiska utmaningen krävde sju dygns kvalificerade intensivvårdsinsatser. Etylenglykolförgiftning är inte ovanlig [8] och utgör en diagnostisk utmaning, där snabb diagnos ställer krav på den laboratoriemetodik som används. Flera kemiska föreningar är kända för att interferera med den enzymatiska metoden för bestämning av etylenglykol [9, 10].

Det kan noteras, men var inte uppenbart då ovanstående patient vårdades, att vissa blodgasapparater inte kan skilja mellan laktat och glykolat. Detta var fallet med MIVA:s apparatur, Radiometer ABL 800. Glycerol är en känd interfererande substans i mätning av triglycerider och etylenglykol med enzymatisk metodik. Höga halter av glycerol i serum är ovanligt men dock inte en okänd metabol rubbning, och vårt fall visar tydligt att kunskap om laboratoriemetodik, dess felkällor m m bör belysas så att risken för att fel upppeas minskar.

Äldre individer med isolerad GKD brukar oftast diagnostiseras en passant på grund av asymtomatisk pseudohypertriglyceridemi (se ovan), vilket även denna patient befanns ha (fP-triglycerider \approx 4,6 mmol/l). Inte sällan behandlas dessa patienters terapiresistenta pseudohypertriglyceridemi under många år helt i onödan med lipidsänkande läkemedel (ofta kombinationer) i höga doser. Såvitt vi känner till representerar denna patient det första vuxna fallet av isolerad GKD, som debuterar med allvarliga symtom i form av medvetlöshet och grav acidosis.

Vid närmare penetration av anamnesen framkom, förutom alkoholintag kvällen före insjuknandet, att patienten stressat mycket senaste tiden, slarvat med maten och hade en övre luftvägsinfektion. Således bidrog flera samverkande faktorer till det fulminanta förloppet, förenat med hämmad glukoneogenes vid GKD, med risk för snabb utveckling av laktatacidosis. I kombination får det anses sannolikt att förloppet accelererats och aggraverats till den symtombild som patienten uppvisade. Patientens hypotermi bedömer vi som sekundär till acidosis och hypoglykemi.

Etanol i sig hämmar glukoneogenesen och stimulerar samtidigt insulinfrisättningen [11]. Likaså kan hyperglycerolemi per se utöva negativa effekter på diskreta och kritiska komponenter i den mänskliga glukoneogenesen: Glycerol kan fungera som en svag inhibitor av fruktos-1,6-bisfosfat och fosfoenolpyruvatkarboxikinas samt blockera nysyntesen av glukos från aminosyran L-alanin [1].

Det är också möjligt att nedbrytningen av etanol hos GKD-patienter är förlängsammad. Vår patient uppgav att han är mer känslig för alkohol – och lättare blir berusad – än sina kamrater, ett fenomen som även omvittnats av andra GKD-patienter [3]. Han hade sommaren före denna episod blivit av med körkortet på grund av rattonykterhet då han hade en promillehalt av alkohol i blod på 0,5 ca 12 timmar efter en kräftskiva. Vår patient erhöll vid återbesök muntlig och skriftlig information om GKD samt Ketostix urinstickor för att snabbt kunna testa ketoner i urinen vid eventuella symtom som dåsigheit, huvudvärk, trötthet m m. Han tillrättades försiktighet med alkohol och att undvika katabola situationer samt att äta regelbundet (speciellt före och efter fysisk aktivitet och i samband med infektioner). Redan efter 10–12 timmars fasta bildas stora mängder ketonkroppar (med risk för acidosis) hos GKD-patienter, eftersom dessa ersätter glukos som energikälla [3].

Uppföljning av individer med svåra symtom i barndomen har visat att de utvecklats helt normalt och att de efter diagnos kunnat undvika allvarliga hypoglykemiska episoder och sjukhusvistelser [3].

Även om det är ett ovanligt tillstånd, kan glycerolkinasbrist således vara ett viktigt differentialdiagnostiskt övervägande hos manliga patienter med oförklarlig hypoglykemi och acidosis, där intoxikation utesluts med adekvat laboratoriemetodik. Likaså bör diagnosen hållas i minnet vid utredning av män med terapiresistent pseudohypertriglyceridemi, vilket kan bespara dessa individer många år av onödigt läkemedelsbehandling. Den vanligaste patienten med glycerolkinasbrist är dock den lille pojken, 1–5 år, med hypoglykemiska symtom vid banala infektioner eller efter fysisk aktivitet.

Vid misstanke om glycerolkinasbrist kan analys av glycerol i urin och/eller serum räcka för diagnos. När mutationen är känd inom familjen kan vidare utredning göras med DNA-analys genom ett enkelt blodprov (Figur 3). Fortsatt utredning av övrigt släkt är viktigt för att undvika svåra hypoglykemi-episoder hos främst små barn.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *J Inher Metab Dis*. 2000;23(6):529-47.
2. McCabe ER, Seltzer WK. Glycerol kinase deficiency: compartmental considerations regarding pathogenesis and clinical heterogeneity. *Adv Exp Med Biol*. 1986;194:481-93.
3. Hellerud C, Wramner N, Erikson A, Johansson A, Samuelson G, Lindstedt S. Glycerol kinase deficiency: follow-up during 20 years, genetics, biochemistry and prognosis. *Acta Paediatr*. 2004;93(7):911-21.
4. Walmsley TA, Potter HC, George PM, Florkowski CM. Pseudo-hypertriglyceridaemia: a measurement artefact due to glycerol kinase deficiency. *Postgrad Med J*. 2008;84(996):552-4.
5. Hellerud C, Burlina A, Gabelli C, Ellis JR, Nyholm PG, Lindstedt S. Glycerol metabolism and the determination of triglycerides – clinical, biochemical and molecular findings in six subjects. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(1):46-55.
6. Eriksson A, Lindstedt S, Ransnäs L, von Wendt L. Deficiency of glycerol kinase (EC 2.7.1.30). *Clin Chem*. 1983;29(4):718-22.
7. Hellerud C, Adamowicz M, Jurkiewicz D, Taybert J, Kubalska J, Ciara E, et al. Clinical heterogeneity and molecular findings in five Polish patients with glycerol kinase deficiency: investigation of two splice site mutations with computerized splice junction analysis and Xp21 gene-specific mRNA analysis. *Mol Genet Metab*. 2003;79(3):149-59.
8. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2009;360:2216-23.
9. Hansson P, Masson P. Simple enzymatic screening assay for ethylene glycol (ethane-1,2-diol) in serum. *Clin Chim Acta*. 1989;182:95-101.
10. Nilsson L, Jones AW. 2,3-Butanediole: a potential interfering substance in the assay of ethylene glycol by an enzymatic method. *Clin Chim Acta*. 1992;208:225-9.
11. Huang Z, Sjöholm Å. Ethanol acutely stimulates islet blood flow, amplifies insulin secretion, and induces hypoglycemia via nitric oxide and vagally mediated mechanisms. *Endocrinology*. 2008;149(1):232-6.