

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

22. Metha U, Malone M, Alger S. Cefazolin use in clinically severe obese patients undergoing gastric restrictive surgery. *Ann Pharmacother* 1995;29:935-6.
23. Mann HJ, Buchwald H. Cefamandole distribution in serum, adipose tissue, and wound drainage in morbidly obese patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:869-73.
24. Ohge H, Yoshio T, Yokoyama T et al. An additional dose of cefazolin for intra-operative prophylaxis. *Surg Today Jpn J Surg* 1999;29:1233-6.
25. Chiba K, Tsuchiya M, Kato J et al. Cefotiam disposition in markedly obese athlete patients, Japanese sumo wrestlers. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1188-92.
26. Yost RL, Derendorf H. Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male and female subjects. *Ther Drug Monit* 1986;8:189-94.
27. Bauer LA, Edwards WAD, Dellinger EP et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:643-7.
28. Schwartz SN, Pazin GJ, Lyon JA et al. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamycin and tobramycin on obese subjects. *J Infect Dis* 1978;138:499-505.
29. Connors JE, Dipiro JT, Sisley JF. Use of serum drug concentration in surgical patients. *Surg Pharmacol* 1988;156:68-76.
30. Beckhouse MJ, Whyte IM, Byth PL et al. Altered aminoglycoside pharmacokinetics in the critically ill. *Anaesth Intens Care* 1988;16:418-22.
31. Leader WG, Tsubaki T, Chandler MHH. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamycin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharma* 1994;51:2125-30.
32. Salazar DE, Schentag JJ, Corcoran GB. Obesity as a risk factor in drug-induced organ injury. *Drug Metab Disp* 1992;20:402-6.
33. Voytovich RM, Massaro MJ, Titus DL et al. An aminoglycoside dosing regimen in a morbidly obese patient. *DICP, the annals of pharmacotherapy* 1990;24:100-1.
34. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC et al. Experience with of once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:936-42.
35. Allard S, Kinzig M, Boivin G et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:368-73.
36. Hollenstein UM, Brunner M, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes* 2001;25:341-58.
37. Caldwell JB, Nilsen AK. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother* 1994;28:806.
38. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:575-80.
39. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;546:21-5.
40. Penzak SR, Gubbins OP, Rodvold KA et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient. *Ther Drug Monit* 1998;20:261-5.

Sallasygdom

Reservelæge Pia Sønderby Christensen, overlæge Per-Henrik Kaad & overlæge John Rosendahl Østergaard

Aalborg Sygehus, Børneafdelingen,
Sygehus Vendsyssel, Børneafdelingen, og
Skejby Sygehus, Børneafdelingen

Sallasygdom (SS) er en neurodegenerativ lysosomal aflejringsygdom. Arvegangen er autosomal recessiv. Sygdommen er nu for første gang konstateret hos to danske søskende [1]. Ved sygdommen ses psykomotorisk retardering og ataksi. Ved MR-skanning af cerebrum ses bl.a. hyperintensitet i hvid substans og hypoplasi af corpus callosum. Der er forhøjet udskillelse af fri sialsyre i urinen, men da der ikke undersøges for dette ved den almindeligt anvendte metaboliske screeningsundersøgelse i Danmark, kan sygdommen være underdiagnosticeret. Der ønskes med denne artikel at rette opmærksomhed på, at SS forekommer i Danmark.

Baggrunden for sygdommen

SS blev første gang beskrevet i 1979 [2]. Sygdommen er hyppigst i Finland (ca. 100 patienter) og Sverige (27 patienter) [3]. I den finske befolkning er bærerhyppigheden 1:200 for den hyppigste mutation (R39C) [4].

Lysosomale sygdomme med ophobning af fri sialsyre omfatter de alle sygdomme SS og *infantile sialic acid storage disease* (ISSD). ISSD er sjældnen og dens arvegang er autosomal recessiv. Det defekte gen (SLC17A5) er lokaliseret på kromo-

som 6q14-q15. Det koder for et lysosomalt transportprotein (Sialin), som transporterer fri sialsyre ud af lysosomet. Ved SS og ISSD ophobes fri sialsyre i lysosomerne og udskilles i store mængder i urinen. Der er en vis sammenhæng mellem genotype og fænotype. Den hyppigste mutation (R39C) medfører en delvis bevaret funktion af Sialin, og homozygot for denne mutationen har fænotypisk SS. Ved ISSD ses forskellige mutationer som stort set medfører ophævet funktion af Sialin. Klinisk intermediære former fremkommer ved kombination af R39C-mutationen og en af de mutationer, der forekommer ved ISSD (kompound heterozygot) [4].

Symptomer og fund ved SS og ISSD

De fleste børn med SS er asymptomatiske ved fødslen. Forsinket motorisk udvikling, hypotoni samt ataksi af truncus og ekstremiteter ses ofte i 4-12-månedersalderen. Der ses hyppigt forbigående nystagmus (30%) og senere divergerende skelen (50%). I andet leveår er den psykomotoriske retardering åben-

Fund ved Sallasygdom

- Psykomotorisk retardering
- Ataksi
- Hyperintensitet af hvid substans ved MR-skanning af cerebrum
- Hypoplasi af corpus callosum
- Forhøjet fri sialsyre i urinen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

lys. Spasticitet udvikles initialt mest udtalt i underekstremiteterne og ses i de første leveår hos børn med compound heterozygot genotype og senere hos homozygote [1, 2]. Ca. 30% lærer aldrig at gå uden støtte. Op til en tredjedel får epilepsi. Ansigtstrækkene kan være grove. Talesproget er præget af dysartri og dyspraksi, og de fleste lærer kun at sige enkelte ord. Symptomerne progredier langsomt, og livslængden er næsten normal. Intelligenskvotienten hos disse børn er 20-40 [2, 3, 5, 6].

Elektroencefalografi kan være normalt hos børn med SS, men viser hos voksne patienter *low voltage* (meget lave amplituder), som tegn på degenerativ lidelse eller dårligt udviklet hjerne [3, 5]. Nerveledningshastighed og elektromyografi er normal [1, 5, 6].

Hjernestammeaudiometri er normal [1, 5]. Der ses ingen forandringer af øjenbaggrunden, om end bleghed af papillen kan ses [7], elektroretinografi er normal [1, 3, 5, 6], og visuelt evokerede potentialer er kun i få tilfælde forsinkede [3, 5, 6].

Ved ISSD er intrauterin hydrops og acites hyppigt forekommende (60%). Børnene har grove ansigtstræk, lys hud, hepatomegali og svær psykomotorisk retardering og nogle har nefrotisk syndrom. Livslængden ved ISSD er ofte under to år [7].

MR-skanningsfund

MR-skanning af cerebrum ved SS viser hypoplasi af corpus callosum og hyperintensitet af den subkorticale hvide substans (indikerer defekt myelinisering) (Figur 1 og Figur 2). Svært afficerede patienter har atrofi af cortex, hjernestamme og cerebellum samt cerebellar hypomyelinisering og periventrikulær hyperintensitet [8, 9].

Diskussion og differentialdiagnoser

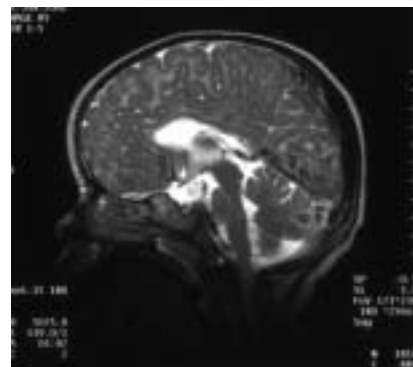
Eksakt diagnosticering af patienter med psykomotorisk retardering er ofte vanskelig. Ved undersøgelse for lysosomale enzymaktiviteter vil man ikke kunne påvise SD eller ISSD. Undersøgelse for vakuolisering af lymfocytter kan være negativ hos børn med SS [1, 6]. Ved mistanke om SS skal der rekvireres specifik analyse for fri sialsyre (tyndtlagskromatografisk bestemmelse kan udføres på Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet). Diagnosen SS kan bekræftes ved genetiske undersøgelser (foretages i bl.a. Holland), og der er mulighed for prænatal diagnostik [4, 7]. Behandling af SS er understøttende.

Det kliniske billede og MR-skanning af cerebrum kan minde om fundene ved Pelizaeus-Merzbachers sygdom. Ved denne X-bundne recessive leukodystrofi ses ligeledes nystagmus, ataksi, spasticitet og mental retardering og ved MR-skanning af cerebrum findes forandringer i den hvide substans (evt. »tigroid« udseende) samt hypoplasi af corpus callosum [8, 10], men hjernestammeaudiometri er abnorm.

Fund af forhøjet fri sialsyre i urinen kan ses ved sialuri, som skyldes fejl i feedback-inhibering af sialsyresyntese [10].

Ved sialidose (mucopolipidosis I), der skyldes mangel på

Figur 1. Dreng et år og syv måneder gammel. Tynd corpus callosum (T2-vægtet billede).



Figur 2. Dreng et år og syv måneder gammel. Hyperintensitet af hvid substans og tynd corpus callosum (T2-vægtet billede).



lysosomal neuraminidase, udskilles forhøjede mængder bundet sialsyre [6, 10].

Vi antager, at SS er underdiagnosticeret og anbefaler undersøgelse af urin eller dyrkede fibroblaster for fri sialsyre ved udredning af børn med psykomotorisk retardering, ataksi og leukodystrofi ved MR-skanning.

Korrespondance: Pia Sønderby Christensen, Børneafdelingen, Afsnit Nord, Aalborg Sygehus, DK-9100 Aalborg. E-mail: Pias@dadlnet.dk

Antaget: 19. august 2004

Interessekonflikter: ingen angivet

Litteratur

- Christensen PS, Kaad PH, Østergaard JR. Salla sygdom hos danske børn. Ugeskr Læger 2005;167:2292-3.
- Erikson A, Aula N, Aula P et al. Free sialic acid storage (Salla) disease in Sweden. Acta Paediatr 2002;91:1324-7.
- Aula P, Autio S, Raivio KO et al. "Salla Disease": a new lysosomal storage disorder. Arch Neurol 1979;36:88-94.
- Aula N, Salomäki P, Timonen R et al. The Spectrum of SLC175A-Gene mutations resulting in free sialic acid-storage disease indicates some genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet 2000;67:832-40.
- Renlund M, Aula P, Raivio KO et al. Salla disease: a new lysosomal storage disorder with disturbed sialic acid metabolism. Neurology 1983;33:57-66.
- Renlund M. Clinical and laboratory diagnosis of Salla disease in infancy and childhood. J Pediatr 1984;104:232-6.
- Lemyre E, Russo P, Melancon SB et al. Clinical spectrum of infantile free sialic acid storage disease. Am J Med Genet 1999;82:385-91.
- Sonninen P, Autti T, Varho T et al. Brain involvement in Salla Disease. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20:433-43.
- Linnankivi T, Lonnqvist T, Autti T. A case of Salla disease with involvement of the cerebellar white matter. Neuroradiologi 2003;45:107-9.
- Gahl WA, Schneider JA, Aula PP. Lysosomal transport disorders: cystinosis and sialic acid storage disorders. Zoghbi HY, Ballabio A. Pelizaeus-Merzbacher disease. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. USA: McGraw-Hill, Inc., 1995: 3763-97, 4581-5.