VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Fra forskning til forebyggelse i Grønland

Grønlandsmedicinsk Selskab

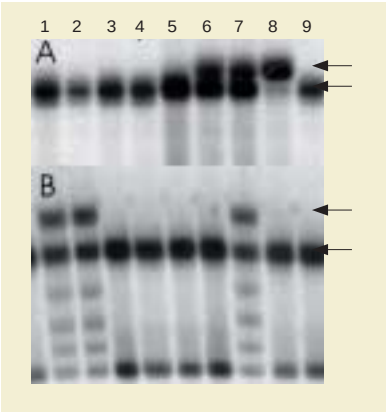
Speciallæge Inge-Merete Nielsen, overlæge Peder Kern & lektor Hans Eiberg

Cholestasis familiaris groenlandica (CFG) og propionacidæmi (PA) er to autosomalt recessivt arvelige sygdomme, som optræder hyppigt i Grønland. Sygdommene er alvorlige, og dødeligheden er høj. De genetiske årsager til sygdommene er fundet, prænatal diagnostik er mulig, og screening for disse to sygdomme er nu indført i Grønland.

Cholestasis familiaris groenlandica

Fra 1943 til 2002 er der diagnosticeret 46 tilfælde af CFG, progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 1 (PFIC1) hos grønlandske inuitbørn. Fra første levemåned trives børnene dårligt og lider af gulsot, hudkløe og malabsorption. De fleste dør i den tidlige barnealder pga. leverinsufficiens. Kun tre af de 46 børn lever i dag, to har for nylig fået foretaget levertransplantation. Sygdommen er især fundet på østkysten.

I 2000 blev sygdomsgenet lokaliseret til kromosom 18q21, hvor der blev identificeret en *missense mutation*, 1660G-A (D554N) i ATP8B1 genet. Denne mutation (**Figur 1A**) er kun fundet hos de grønlandske og tre canadiske inuitbørn [1, 2]. Det tyder på en enkelt *founder*. Det syge gen kan være kommet til Grønland i forbindelse med den sidste indvandring via Thule omkring år 1000 e.Kr. Grunden til den meget høje sygdomsfrekvens på østkysten kan være, at dette samfund er startet ud fra relativt få personer kombineret med genetisk drift. Anlægsbærerfrekvensen for CFG er ualmindelig høj 15-27% i de to byer på østkysten, men den er også høj på vestkysten, 1-6,2%.



Figur 1. Mutationsundersøgelse. **A.** Elektroforesebillede af ni personer undersøgt for cholestasis familiaris groenlandica-mutationen. Nr. 8 er syg, nr. 6 og nr. 7 er anlægsbærere, resten er normale. **B.** Elektroforesebillede af ni personer undersøgt for propionyl CoA-carboxylase-underkæde-mutationen. Nr. 1, nr. 2 og nr. 7 er anlægsbærere, resten er normale. De øverste pile i henholdsvis **A** og **B** er det syge allel, de nederste pile er det raske allel.

Propionacidæmi

PA er en stofskiftesygdom, som skyldes mangel på enzymet propionyl CoA-carboxylase (PCC), hvorfor der ophobes propionsyre i blod og urin. Børnene er raske ved fødslen, men bliver akut syge i løbet af de første levedøgn og får apnø, bradykardi, acetonelugt og dør kort tid efter de første sygdomstegn.

Fra 1990 til 2000 er seks grønlandske inuitbørn blevet diagnosticeret med PA, og i deres familiehistorier optræder der pludselig uventet spædbarnsdød påfaldende ofte. Man må have mistanke om PA som årsag.

Mutationen 1540insCCC, som er fundet (retrospektivt) hos de seks børn og i 310 anonyme prøver fra inuitter fra hele Grønland (**Figur 1B**), er lokaliseret til genet for β-underkæden af PCC (PCCB) [3]. Det tyder på, at der også her som ved CFG er en enkelt *founder*.

Anlægsbærerfrekvensen i Grønland varierer geografisk fra 2% til 7%.

Forebyggelse

På baggrund af den høje anlægsbærerfrekvens i hele Grønland for både CFG og PCCB, de store lidelser for de syge børn og deres familier samt en stor udgiftsbyrde for det grønlandske sundhedsvæsen til behandling herunder levertransplantation besluttede Hjemmestyret at indføre et generelt screeningstilbud til alle gravide grønlandske kvinder fra den 1. januar 2006.

I de første 11 måneder blev der undersøgt 860 kvinder. Tredive var bærere af CFG, 31 af PCCB og to både af CFG og PCCB. Efterfølgende er deres mænd blevet tilbudt undersøgelse. Der har været behov for tre fostervandsundersøgelser. Et foster var normalt, to fostre var bærere af CFG, hvorfor graviditeterne kunne fortsætte. Ved fund af et homozygot foster kan der blive tale om abort, hvis forældrene ønsker det, efter at de har fået genetisk vejledning.

Korrespondance: *Inge-Merete Nielsen*, IMBG 24,4, Panum Instituttet, DK-2200 København N. E-mail: imn@imbg.ku.dk

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Eiberg H, Nielsen IM. Linkage of cholestasis familiaris groenlandica/Byler disease to chromosome 18. Int J Circumpolar Health 2000;59:57-62.
2. Klomp L, Bull L, Knisely A et al. Greenland familial cholestasis is caused by a missence mutation in FIC1. Hepatology 2000;1337-41.
3. Ravn K, Chloupkova M, Christensen E et al. High incidence of acidemia in Greenland is due to a prevalent mutation, 1540insCCC, in the gene for the β-subunit of propionyl CoA carboxylase. Am J Hum Genet 2000;67:203-6.