

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antaget: 29. september 2007  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

- Bonnevie B, Turner B, Qvist P et al. Den Gode Medicinske Afdeling (DGMA). Tværsnitsundersøgelse 2000/2001. Planlægning under akut indlæggelse og Medicinering. [www.DGMA.dk/aug](http://www.DGMA.dk/aug) 2002.
- Juel K, Døssing M. KOL I Danmark. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2003.
- Eriksen N, Hansen EF, Munch EP et al. Kronisk obstruktiv lungesygdom – indlæggelse, forløb og prognose. *Ugeskr Læger* 2003;165:3499-502.
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124:459-67.
- Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE et al. Clinical Effectiveness and Evaluation Unit, Royal College of Physicians, London, UK. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:137-41.
- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000;55:550-4.
- Calverley PM. Oxygen-induced hypercapnia revisited. *Lancet* 2000;356: 1538-9.
- Donald KW. Neurological effects of oxygen. *Lancet* 1947;2:1056-7.
- Murphy R, Driscoll P, O'Driscoll P. Emergency oxygen therapy for the COPD patient. *Emerg Med J* 2001;18:333-9.
- Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J et al. Effects of administration of O<sub>2</sub> on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:747-54.
- Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA et al. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1524-9.
- New A. Kill or cure? Prehospital hyperoxia in the COPD patient. *Emerg Med J* 2006;23:144-6.
- Bone RC, Pierce AK, Johnson RL Jr. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med* 1978;65:896-902.
- Yanos J, Wood LD, Davis K et al. The effect of respiratory and lactic acidosis on diaphragm function. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:616-9.
- Jonville S, Delpech N, Denjean A. Contribution of respiratory acidosis to diaphragmatic fatigue at exercise. *Eur Respir J* 2002;19:1079-86.
- Flenley DC. The rationale of oxygen therapy. *Lancet* 1967;1:270-3.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Guidelines 2004. [www.goldcopd.org/okt](http://www.goldcopd.org/okt) 2007.
- Celli B, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Dennison AK, O'Brien C, Stableforth D. The use of oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective audit of pre-hospital and hospital emergency management. *Clin Med* 2002;2:449-51.
- Durrington HJ, Flubacher M, Ramsay CF et al. Initial oxygen management in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005;98:499-504.
- Wolstenholme RJ, Pilling A, Bassett C. The use of oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective audit of pre-hospital and hospital emergency management. *Clin Med* 2003;3:183-4.
- BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 1997;52(5 suppl):1S-27S.
- [www.nice.org.uk/CG012NICEguideline/okt](http://www.nice.org.uk/CG012NICEguideline/okt) 2007.
- Phanereth K, Hansen LS, Christensen LK et al. A proposal for a practical treatment guideline designed for the initial two-hours of the management of patients with acute severe asthma and COPD using the principles of evidence-based medicine. *Respire Med* 2002;96:659-71.
- Agusti AG, Carrera M, Barbe F et al. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;14:934-9.
- Ram FSF, Picot J, Lightowler J et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3): CD004104.
- Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin og Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinier for behandling med non-invasiv ventilation ved akut exacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom. 2006. [www.lungemedicin.dk/guidelines/NIV%20Guidelines%202006%20DK%20FINAL.pdf](http://www.lungemedicin.dk/guidelines/NIV%20Guidelines%202006%20DK%20FINAL.pdf) /okt 2007.

## Humant serumalbumin: isoformer og analbuminæmi

Læge Ulrich Kragh-Hansen

Aarhus Universitet, Institut for Medicinsk Biokemi

### Resume

Der er forholdsvis mange personer med normal humant serumalbumin og en genetisk variant heraf, hvorimod variant homozygot er sjælden. I dag kendes ca. 65 strukturelt forskellige isoformer. Der er ingen klar sammenhæng mellem bisalbuminæmi og sygdom, så varianterne bliver opdaget enten på grund af en kraftig øget ligandbinding eller ved en ændret elektroforetisk mobilitet. Sidstnævnte kan have påvirket ligandbinding og måske ændrede immunologiske egenskaber. Analbuminæmi er en sjælden, men forholdsvis benign, homozygot tilstand, hvor især lipidstofskiftet er påvirket.

Humant serumalbumin (HSA) er medlem af albuminsuperfamilien, som også omfatter D-vitamin-bindende protein (Gc-globulin),  $\alpha$ -fotoprotein og afamin ( $\alpha$ -albumin). Alle fire er transportproteiner med HSA som den kvantitativt vigtigste. Dets plasmakoncentration er ca. 0,6 mM, hvorimod plasmakoncentrationerne af D-vitamin-bindende protein og afamin kun er henholdsvis ca. 5 mikroM og ca. 0,8 mikroM.  $\alpha$ -fotoprotein er et meget vigtigt plasmaprotein i fostertilværelsen, men er praktisk taget fraværende hos voksne. Genoptaget syntese af proteinet ses dog ved visse former for kræft.

De fire proteiner har hver et enkelt gen. Disse er strukturelt og funktionelt sammenlignelige og ligger nær centromer for den lange arm af det humane kromosom 4 [1]. Generne ligger i samme region (4q11-q13), og deres rækkefølge og orientering er som vist i **Figur 1**. Ekspressionen af for eksempel genet

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

for HSA er kodominant. Det betyder blandt andet, at en punktmutation i den ene allel kan resultere i syntese i leveren af både normalt albumin og en genetisk variant heraf (en isoform eller et alloalbumin), og der er efterhånden fundet langt over 1.000 heterozygote personer (bisalalbuminæmi). Der findes også homozygote personer med en variant, men de er sjældne. Varianterne er fundet, enten fordi de har en usædvanlig høj affinitet over for en bestemt ligand eller ved serumelektroforese. De bliver altså ikke opdaget, fordi de kan resultere i sygdom, men fordi deres tilstedeværelse påvirker forskellige klinisk biokemiske parametre.

### Metode

Denne artikel er baseret på egne arbejder samt på database-søgninger i PubMed. Som søgeord er brugt *dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, *dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia*, *proalbumin*, *analbuminemia* eller *albumin* kombineret med *isoform*, *genetic variant*, *mutant*, *antigenic*, *epitope* eller *binding*.

### Genetiske varianter fundet på basis af øget ligandbinding

Familær dysalbuminæmisk hypertyroksinæmi nedarves autosomt dominant og er den hyppigste arvelige årsag til eutyroid hypertyroksinæmi hos kaukasider [2-5]. Syndromet er dog også fundet hos både kinesere [6-7] og japanere [8]. Tilstanden er karakteriseret ved en meget forhøjet totaltyroksin i serum og skyldes en albuminisoform med forhøjet affinitet for hormonet. Koncentrationen af frit tyroksin, som målt ved ligevægtsdialyse eller ultrafiltration, er derimod normal, hvorfor hormonets metaboliske aktivitet er normal. Tilstanden kræver derfor ingen behandling. Den høje totaltyroksin har dog forledt behandlere til at foretage partiel strumektomi eller anden antityroid terapi. Dette er også sket her i landet, og så sent som i 2005 publicerede *Hartling et al* et advarende eksempel [9]. Det drejede sig om en kvinde, der fik foretaget partiel strumektomi og abortus provocatus samt fik medicinsk antityroid behandling, inden den korrekte diagnose blev stillet.

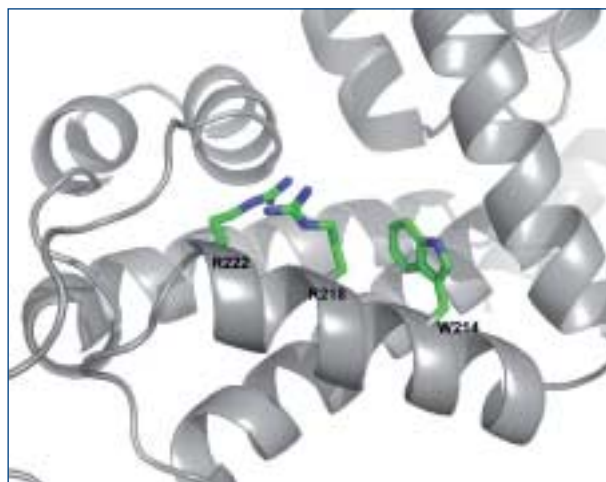
Syndromet skyldes en substitution af adenin i albumingens position 653, og indtil videre har man fundet to forskellige eksempler herpå. I det ene tilfælde resulterer punktmutationen i, at arginin i HSA's position 218 udskiftes med histidin (R218H) [2, 3, 5-7], og i det andet tilfælde udskiftes arginin med prolin (R218P) [4, 8]; HSA udgøres af en enkelt polypeptidkæde bestående af 585 aminosyrer. I alle tilfælde var personer heterozygote. Ved at bruge rekombinante proteiner, har Petitpas et al [10] bestemt effekten af mutationerne på tyroksinbindingen. Associationskonstanten for højaffin binding ( $K_A$ ) til vildtype-HSA blev bestemt til at være  $4,3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ , hvorimod  $K_A$  for R218H og R218P var henholdsvis  $5,9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  og  $3,8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ . Ud over at påvirke tyroksinbindingen kan mutationerne også påvirke bindingen af andre ligander. Rekombinant R218H har således nedsat affinitet over for fedtsyrer [11] og warfarin [12, 13]; R218P binder også warfarin svagere end normalt HSA [12].

Den molekylære baggrund for den stærkere tyroksinbinding til R218H og R218P er blevet klarlagt ved røntgenkrystallografi [10]. Forklaringen er ikke, at mutationerne resulterer i dannelse af et nyt bindingssted, men at et sted, der findes i forvejen, bliver mere velegnet til at binde hormonet. Højaffin binding af tyroksin til normalt albumin foregår i en overvejende hydrofob lomme, hvor den store aminosyresidekæde til Arg-218 imidlertid forhindrer optimal binding (**Figur 2**). Ved at erstatte arginin med de mindre histidin og prolin bliver der bedre plads til liganden, og affiniteten øges;  $K_A$  bliver som nævnt ca. ti gange højere. Hvis aminosyren i position 218 er endnu mindre, øges affiniteten for hormonet yderligere. Bindingsforsøg med en rekombinant mutant, hvor arginin var blevet erstattet med alanin, viste nemlig, at  $K_A$  for tyroksin øges ca. 100 gange [14]. En albuminisoform med så høj affinitet for tyroksin vil formentlig have terapeutisk interesse. Isoformen vil sikkert kunne bruges ved hypertyreose såsom tyreotoksisk krise. Endvidere kunne den være velegnet ved behandling af gravide patienter, da den ikke passerer placenta.

Der findes andre arvelige tilstande af principielt samme type, som den beskrevet ovenfor. Familær dysalbuminæmisk hypertriiodotyroninæmi er karakteriseret ved en stærkt forhøjet totaltriiodotyronin i serum. Koncentrationen af frit hor-

centromer ... 3'-DBP-5'... 5'-HSA-3'... 5'-AFP-3'... 5'-AFM-3' ... telomer

**Figur 1.** Rækkefølge og orientering af generne for D-vitamin-bindende protein (DBP), humant serumalbumin (HSA),  $\alpha$ -fættoprotein (AFP) og afamin (AFM) i region 4q11-q13 i det humane kromosom 4. Om den reverterede orientering af genen for DBP har regulatorisk eller anden betydning, er endnu uafklaret. Figuren er baseret på oplysninger i [1].



**Figur 2.** Elementer af humant serumalbumins højaffine bindingssted for tyroksin i subdomæne IIA. De store sidekæder af Trp-214 (W214), Arg-218 (R218) og Arg-222 (R222) begrænser stedets udstrækning. Sidekæderne af Trp-214 og Arg-222 displaceres dog udad, når hormonet bindes. Arg-218 er mere problematisk, hvorfor substitution af denne aminosyre med mindre aminosyrer medfører en betragtelig øgning af affiniteten for tyroksin [10]. Figuren er lavet med PyMol på basis af atomkoordinaterne 1a06 fra Brookhaven Protein Data Bank.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

mon er imidlertid normal, hvorfor også disse personer er eutyroide. Syndromet skyldes en isoform af HSA, hvor leucin i position 66 er blevet erstattet af prolin [15]. Endelig findes der en form for familiær hyperzinkæmi, som er forårsaget af en genetisk variant af HSA. Den molekylære ændring af denne isoform er dog ikke blevet klarlagt endnu [16].

#### Genetiske varianter fundet ved serumelektroforese

Langt de fleste genetiske varianter er fundet ved elektroforese, især ved agarosegel, celluloseacetat eller kapillærelektroforese, som er udført rent rutinemæssigt i kliniske laboratorier eller blodbanker, eller som er foretaget som led i genetiske undersøgelser. Homozygoti er karakteriseret ved at have et enkelt albuminbånd, der dog kan være displaceret. Elektroforese af heterozygote personers serum vil typisk vise to albuminbånd. Det ekstra bånd kan enten repræsentere en hurtigtmigrerende (mere negativ) eller en langsomt migrerende (mindre negativ) isoform; bane 1 og 3 i **Figur 3**. Hyppigheden af bisalbuminæmi opgives typisk til at være fra 1:1.000 til 1:3.000 [17]. I isolerede befolkningsgrupper kan hyppigheden være meget større. For eksempel er den 20% eller mere i visse amerikanske indianerstammer og 9,5% i et folkefærd kaldet kannibar i det sydlige Indien [18]. Hyppigheden afhænger dog af den metodologi, der anvendes. Anvendelse af en vertikal type gelelektroforese, udført ved flere pH-værdier, viste,



**Figur 3.** Celluloseacetatelektroforese (pH 5,0) af normalt serum (bane 2) og af bisalbuminæmiske sera. Bane 1 viser en hurtigtmigrerende isoform (øverste bånd), hvorimod bane 3 viser en langsomt migrerende isoform (næstøverste bånd). Varianten i bane 1 er albumin Tagliacozzo (313 Lys → Asn), og varianten i bane 3 er albumin Milano Fast (375 Asp → His). For at få tydelig adskillelse af albuminbåndene er serumprøverne fortyndet så meget, at de øvrige proteinbånd er blevet meget svage. Den anodiske ende af elektroforesen er foroven.

at hyppigheden af bisalbuminæmi i Japan var fra 1:300 til 1:400 [18]. Endvidere viste en undersøgelse, udført med flere elektroforetiske teknikker af 38.000 bloddonorer i Tyskland, at hyppigheden af bisalbuminæmi var ca. 1:400 [18]. Når man vurderer disse hyppigheder, skal man tage højde for, at man med elektroforese kun kan afsløre de mutationer, der resulterer i ændringer i albumins nettoladning (eller i store ændringer i proteinets struktur). Endvidere udføres langt de fleste elektroforeser i denne forbindelse under native forhold. Det betyder, at det kun er mutationer på albumins overflade, der bliver detekteret. Som eksempler herpå kan nævnes, at de syndromer, der er omtalt i det foregående afsnit, har normal albuminelektroforese [2, 3, 16]. Så alt taget i betragtning er albuminisoformer nok hyppigere end almindeligt antaget.

Som nævnt er bisalbuminæmi karakteriseret ved to elektroforetiske albuminbånd. Undertiden er de to bånd dog så dårligt adskilte, at de viser sig som et enkelt, men bredere proteinbånd. Det ekstra bånd kan have en atypisk position, så det kan forveksles med et, der for eksempel repræsenterer,  $\alpha_1$ -antitrypsin [17, 19]. Modsat kan andre situationer resultere i et ekstra albuminbånd. Et sådant er erhvervet og transient og kan skyldes kovalent binding af en ligand, såsom penicilliner indeholdende en  $\beta$ -laktam-ring, eller sygdom som for eksempel pankreatitis, hvor enzymer vil angribe albumin [20]. Disse uægte isoformer kaldes undertiden paralbuminer [20]. For at være sikker på at et ekstra albuminbånd virkelig repræsenterer en isoform, må man derfor gentage elektroforesen efter eventuel behandling og/eller udføre familiestudier. Den ultimative test er dog en hel eller delvis sekventering af HSA eller dets gen.

I ribosomerne i levercellerne bliver albumin syntetiseret som et præ-pro-protein [21]. Prædelen (signalpeptidet) består af 18 aminosyrer, som borthydrolyseres, når polypeptidkæden bliver ført ind i det granulære endoplasmatiske reticulum. Fra endoplasmatiske reticulum bliver proalbumin transporteret til Golgiapparatet, og først sidst i Golgi bliver prodelen, som er et positivt ladet hexapeptid (Arg-Gly-Val-Phe-Arg-Arg), hydrolyseret af. Fra Golgi bliver det modne albumin via sekretoriske vesikler kontinuerligt afgivet til omgivelserne. Normalt forekommer proalbumin ikke i blodbanen. Visse leversygdomme har dog ført til bisalbuminæmi med normalt proalbumin. Det har drejet sig om: 1) en patient, der havde kronisk hepatitis B og fik en akut infektion med  $\sigma$ -virus, 2) en hepatitispatient, som fik diffuse metastaser, og 3) to patienter med en mutant af  $\alpha_1$ -antitrypsin [21].

Indtil nu har man kun fundet en mutation, der hæmmer borthydrolyseringen af albumins prædel. Den resulterer dog ikke i forekomst af præ-pro-albumin i blodbanen, men i et albumin med en ekstra arginin (fra prodelen) ved dets N-terminus [22]. Substitution af en af de to naboargininer i prodelen forhindrer dets hydrolyse, men ikke dets sekretion, hvorfor proalbuminvarianter kan findes i blodet. På nuværende tidspunkt har man fundet fem typer heraf [23]. Mutation af

**Faktaboks**

Humant serumalbumin har et gen med kodominant ekspression af de to alleler

Bisalbuminæmiske personer er heterozygote med både normalt albumin og en genetisk variant

De kendte genetiske varianter har typisk ændret elektroforetisk mobilitet og ofte ændret ligandbinding

Familiær dysalbuminæmisk hypertyrosinæmi og hypertriodotyroninæmi er eutyroide tilstande

Analbuminæmi er et forholdsvis benignt, homozygotisk syndrom

selve albumins N-terminale aminosyre (aspartat til valin) hæmmer også fraspaltningen af prodelen, så denne variant kan ligeledes findes i cirkulationen. De fleste ændringer er fundet i selve albuminmolekylet, og i dag kender man ca. 60 strukturelt forskellige eksempler herpå [17, 23]. Dette antal overgås kun af antallet af hæmoglobinmutanter [21]. Mutationerne er ikke jævnt fordelt i albumingenet. Det skyldes, at der tilsyneladende er specielt vulnerable steder i genet (*hot spots*) [24]. I denne forbindelse skal man dog være opmærksom på, at elektroforese ikke er i stand til at detektere alle former for varianter; se ovenfor. Der kendes flere forskellige former for albuminvarianter: De fleste har fået ændret en enkelt aminosyre, men man har også fundet proteiner, som er forlænget N-terminalt (proalbuminer), forlænget eller forkortet C-terminalt, glykosylerede eller med flere eller færre disulfidbroer end normalt [17, 23].

**Ligandbinding**

Plasma- og serumkoncentrationer af HSA bliver som regel bestemt på basis af proteinets evne til at binde farvestoffer som bromcresolgrønt eller bromcresolpurpur [25]. Hvis isoformer binder farvestoffet med en anden affinitet end normalt albumin, vil det resultere i en fejlagtig koncentrationsbestemmelse. At det er en relevant risiko fremgår af *Tárnokys* oversigtsartikel [20], som giver flere eksempler på modificeret farvestofbinding til albuminisoformer.

*Nielsen et al* [26-28] forsøgte at få et indblik i isoformers in vivo-evne til at binde fysiologisk vigtige fedtsyrer ved først at isolere isoformerne og deres korresponderende normale HSA fra heterozygote personer og derefter at bestemme de proteinbundne mængder og typer af fedtsyrer ved gaskromatografi. Undersøgelserne omfattede 29 forskellige isoformer, og fedtsyrebindingen var kvantitativt set upåvirket i knap halvdelen af tilfældene, de resterende resultater fordelte sig ligeligt mellem øget og nedsat binding. Man fandt ikke nogen klar sammenhæng mellem type af proteinmodifikation og effekt

på fedtsyrebinding. I fire tilfælde afveg den mængde fedtsyre, der var bundet til isoformen, med en faktor to eller mere fra den mængde, der var bundet til det normale albumin. Den mest udtalte effekt blev observeret med en variant, der er glykosyleret i det C-terminale af HSA's tre domæner [29]. Varianten bandt 8-9 gange så mange mol fedtsyrer pr. mol protein, som vildtypen gjorde, men heller ikke i dette tilfælde er der rapporteret om patologiske effekter af den modificerede fedtsyrebinding [26, 30].

Tilstedeværelse af et propeptid eller bare af den arginin, der sidder nærmest selve HSA (se ovenfor), hæmmer meget kraftigt binding af  $\text{Cu}^{2+}$  og  $\text{Ni}^{2+}$  til deres højaffine bindingssted, som er formet af de første tre aminosyrer i HSA [21, 29]. For eksempel har forsøg med isolerede proteiner vist, at bindingskonstanten ( $K_A$ ) for  $\text{Ni}^{2+}$  ( $7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ) bliver reduceret med mere end en faktor 10 [31]. Til gengæld var bindingen af  $\text{Ca}^{2+}$  og  $\text{Zn}^{2+}$ , som foregår andetsteds i HSA [29], normal eller kun let påvirket [31]. Selv i de tilfælde, hvor metalionbinding var meget nedsat, blev isoformerne fundet ved rutinemæssigt udført elektroforese, man havde altså ikke formodning om, at patienternes tilstand var forårsaget af en unormal metalionbinding til HSA. Man kan dog ikke helt udelukke skadelige langtidsvirkninger, for HSA's evne til at binde  $\text{Cu}^{2+}$  med meget høj affinitet er et led i dets antioxidantegenskaber [29].

Binding af L-tyrosin er tilsyneladende upåvirket af aminosyresubstitutioner på overfladen af HSA, for *Campagnoli et al* [32] har rapporteret om normal hormonbinding til syv forskellige varianter fundet ved elektroforese.

En eventuel indflydelse på lægemidlers binding til HSA er stort set ikke blevet undersøgt. *Vestberg et al* [33] har dog rapporteret om binding af diazepam, warfarin og salicylat til ni isoformer. I ingen af ligandproteinkombinationerne var der øget binding, men i flere tilfælde bevirkede ændringerne i HSA's struktur nedsat binding: fire for diazepam, seks for warfarin og syv for salicylat. I de fleste situationer var bindingskonstanten kun moderat påvirket, men i et enkelt eksempel med salicylat var konstanten formindsket med en faktor på ca. 10. Eftersom det er almindeligt antaget, at det er den frie form af lægemidler, der er biologisk aktiv, tyder disse resultater på, at tilsyneladende uforklarlige tilfælde af unormal farmakavirkning kunne skyldes tilstedeværelse af en albuminvariant.

**Immunologiske aspekter**

HSA og proalbumin har henholdsvis 13 og 14 immunologiske epitoper på deres overflade [21]. Det ville derfor ikke være overraskende, hvis der findes isoformer med ændrede immunologiske egenskaber. Der findes imidlertid kun meget lidt litteratur om dette emne, selv om det kunne have praktisk betydning ved den kliniske anvendelse af albumin. *Naylor et al* [34] fandt i 1982 antigene forskelle på HSA og en variant, som senere viste sig at have mutationen 570 Glu  $\rightarrow$  Lys [21]. Endvidere fandt *Kandle et al* [35] i 1996 immunoelktroforetiske

forskelle på HSA og en isoform, hvis struktur ikke er blevet klarlagt.

### Analbuminæmi

Albumingenet kan undertiden blive muteret på en sådan måde, at leveren ikke kan syntetisere proteinet. Denne sjældne tilstand kaldes analbuminæmi, og personer med dette syndrom skulle slet ikke have HSA i deres blodbane. Ved målinger vil man dog næsten altid registrere tilstedeværelse af »albumin«, hvorfor man i praksis definerer analbuminæmi som en tilstand, hvor serumkoncentrationen af HSA er målt (immunoassay) til at være mindre end 1 g/l serum (ca. 15 mikromol) [21].

Analbuminæmi nedarves autosomt recessivt og viser sig derfor kun hos homozygote personer, og der er tit tale om blodslægtsskab. Heterozygote har normal eller lettere nedsat serumalbuminniveau (hypoalbuminæmi). Indtil nu har man fundet 11 forskellige mutationer, som fører til analbuminæmi [36, 37]. Langt de fleste er enkeltbaseændringer, som opstår i selve genet. Tilstedeværelse af abnorme mRNA-molekyler i levercellerne kan formentlig godt resultere i syntese af en større eller mindre del af HSA's polypeptidkæde. En sådan peptidkæde bliver dog nedbrudt intracellulært, for hidtil har man ikke kunnet detektere dem i serum.

Hyppigheden angives til at være mindre end 1 pr. 1 mio. personer [36, 38]. Selv om analbuminæmi således er en sjælden tilstand, er den dog nok hyppigere, end man kan vurdere ud fra forekomsten hos voksne personer, da mange familier med et eller flere ramte medlemmer har oplevet dødsfald i 2.-3. trimester af en graviditet eller neonatalt [38].

For nuværende er der i litteraturen beskrevet mindst 42 tilfælde [23]. Fælles for dem er, at de har overraskende få symptomer, og analbuminæmiske personer kan leve i årtier med deres tilstand. Lettere symptomer som træthed, ødemdannelse i mild grad og nedsat blodtryk er karakteristiske observationer. Desuden er hyperkolesterolemie og hyperlipidæmi med lipodystrofi meget udbredt. At symptomerne er forholdsvist milde skyldes højst sandsynligt en kompensatorisk opregulering af mange af de andre plasmaproteiner, som dog ikke fuldt ud kan normalisere plasmaproteinkoncentrationen; det drejer sig især om lipoproteiner, immunglobuliner, transferrin og ceruloplasmin [36, 38]. Om det ændrede lipidstofskeft resulterer i øget forekomst af for eksempel aterosklerose er, så vidt vides, ikke klarlagt. Af andre bivirkninger kunne man forestille sig uventede reaktioner ved indgift af stærkt albuminbundne lægemidler.

Korrespondance: Ulrich Kragh-Hansen, Institut for Medicinsk Biokemi, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: ukh@biokemi.au.dk

Antaget: 17. september 2007  
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser. Tak til Kim Langmach Hein for hjælp ved udarbejdelsen af Figur 2 og til professor Lorenzo Minchiotti, Pavia Universitet, Italien, for hjælp med Figur 3.

### Litteratur

- Song Y-H, Naumova AK, Liebhaber SA et al. Physical and meiotic mapping of the region of human chromosome 4q11-q13 encompassing the vitamin D binding protein DBP/Gc-globulin and albumin multigene cluster. *Genome Res* 1999;9:581-7.
- Petersen CE, Scottolini AG, Cody LR et al. A point mutation in the human serum albumin gene results in familial dysalbuminaemic hyperthyroxinaemia. *J Med Genet* 1994;31:355-9.
- Sunthornthepvarakul T, Angkeow P, Weiss RE et al. An identical missense mutation in the albumin gene results in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in 8 unrelated families. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202:781-7.
- Pannain S, Feldman M, Eiholzer U et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Swiss family caused by a mutant albumin (R218P) shows an apparent discrepancy between serum concentration and affinity for thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2786-92.
- AvRuskin TW, Juan CS, Weiss RE. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a rare example of albumin polymorphism and its rapid molecular diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:801-7.
- Tang K-T, Yang H-J, Choo K-B et al. A point mutation in the albumin gene in a Chinese patient with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *Eur J Endocrinol* 1999;141:374-8.
- Tiu SC, Choi KL, Shek CC et al. A Chinese family with familial dysalbuminemic hyperthyroxinaemia. *Hong Kong Med J* 2003;9:464-7.
- Wada N, Chiba H, Shimizu C et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3246-50.
- Hartling UB, Nielsen TL, Brøns M. Familiær dysalbuminæmisk hypertyrosinæmi. *Ugeskr Læger* 2005;167:300-1.
- Petitpas I, Petersen CE, Ha C-E et al. Structural basis of albumin-thyroxine interactions and familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6440-5.
- Kragh-Hansen U, Watanabe H, Nakajou K et al. Chain length-dependent binding of fatty acid anions to human serum albumin studied by site-directed mutagenesis. *J Mol Biol* 2006;363:702-12.
- Petersen CE, Ha C-E, Harohalli K et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia may result in altered warfarin pharmacokinetics. *Chem Biol Interact* 2000;124:161-72.
- Watanabe H, Kragh-Hansen U, Tanase S et al. Conformational stability and warfarin-binding properties of human serum albumin studied by recombinant mutants. *Biochem J* 2001;357:269-74.
- Petersen CE, Ha C-E, Harohalli K et al. Mutagenesis studies of thyroxine binding to human serum albumin define an important structural characteristic of subdomain 2A. *Biochemistry* 1997;36:7012-7.
- Sunthornthepvarakul T, Likitmaskul S, Ngongarmratana S et al. Familial dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia: a new, dominantly inherited albumin defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1448-54.
- Failla ML, van de Veerdonk M, Morgan WT et al. Characterization of zinc-binding proteins of plasma in familial hyperzincemia. *J Lab Clin Med* 1982;100:943-52.
- Minchiotti L, Campagnoli M, Rossi A et al. A nucleotide insertion and frameshift cause albumin Kénitra, an extended and O-glycosylated mutant of human serum albumin with two additional disulfide bridges. *Eur J Biochem* 2001;268:344-52.
- Kragh-Hansen U. Structural and functional aspects of genetic variants of human serum albumin and pro-albumin. *Current Topics Mol Pharmacol* 1993; 1:1-10.
- Madison J, Galliano M, Watkins S et al. Genetic variants of human serum albumin in Italy: point mutants and a carboxyl-terminal variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6476-80.
- Tárnoky AL. Genetic and drug-induced variation in serum albumin. *Adv Clin Chem* 1980;21:101-46.
- Peters T Jr. All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications. San Diego: Academic Press, 1996.
- Brennan SO, Myles T, Peach RJ et al. Albumin Redhill (-1 Arg, 320 Ala → Thr): a glycoprotein variant of human serum albumin whose precursor has an aberrant signal peptidase cleavage site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:26-30.
- The albumin website. Findes på: [www.albumin.org/maj](http://www.albumin.org/maj) 2007.
- Galliano M, Kragh-Hansen U, Tárnoky AL et al. Genetic variants showing apparent hot-spots in the human serum albumin gene. *Clin Chim Acta* 1999;289:45-55.
- Doumas BT, Peters T Jr. Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. *Clin Chim Acta* 1997;258:3-20.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

26. Nielsen H, Kragh-Hansen U, Minchiotti L et al. Effect of genetic variation on the fatty acid-binding properties of human serum albumin and proalbumin. *Biochim Biophys Acta* 1997;1342:191-204.
27. Minchiotti L, Kragh-Hansen U, Nielsen H et al. Structural characterization, stability and fatty acid-binding properties of two French genetic variants of human serum albumin. *Biochim Biophys Acta* 1999;1431:223-31.
28. Kragh-Hansen U, Campagnoli M, Dodig S et al. Structural analysis and fatty acid-binding properties of two Croatian variants of human serum albumin. *Clin Chim Acta* 2004;349:105-12.
29. Kragh-Hansen U. Humant serumalbumin: nyt om en gammel bekendt. *Ugeskr Læger* 2007;169:3467-70.
30. Peach RJ, Brennan SO. Structural characterization of a glycoprotein variant of human serum albumin: albumin Casebrook (494 Asp → Asn). *Biochim Biophys Acta* 1991;1097:49-54.
31. Kragh-Hansen U, Brennan SO, Minchiotti L et al. Modified high-affinity binding of Ni<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> to natural mutants of human serum albumin and proalbumin. *Biochem J* 1994;301:217-23.
32. Campagnoli M, Kragh-Hansen U, Pedersen AO et al. Structural analysis, fatty acid and thyroxine binding properties of Vancouver and Naskapi variants of human serum albumin. *Clin Biochem* 2003;36:597-605.
33. Vestberg K, Galliano M, Minchiotti L et al. High-affinity binding of warfarin, salicylate and diazepam to natural mutants of human serum albumin modified in the C-terminal end. *Biochem Pharmacol* 1992;44:1515-21.
34. Naylor DH, Anhorn CA, Laschinger C et al. Antigenic differences between normal human albumin and a genetic variant. *Transfusion* 1982;22:128-33.
35. Kandle SK, Murthy YVSA, Naikwadi AR et al. A case of bisalbuminaemia with immunological studies on albumin variant. *J Indian Med Assoc* 1996;94:31-3.
36. Campagnoli M, Rosipal S, Debreova M et al. Analbuminemia in a Slovak Romany (gypsy) family: case report and mutational analysis. *Clin Chim Acta* 2006;365:188-93.
37. Peters T Jr, Holowachuk EW, McIncrow R et al. Albumin locust valley: a new case of analbuminemia. *Clin Biochem* 2006;39:904-6.
38. Watkins S, Madison J, Galliano M et al. Analbuminemia: three cases resulting from different point mutations in the albumin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9417-21.

# Behandling af bronkiolitis hos børn

## En gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Camilla Grot,  
reservelæge Marie-Louise von Linstow & professor Birthe Høgh

Hvidovre Hospital, Børneafdelingen

Bronkiolitis er karakteriseret ved inflammation i bronkiolerne og de små bronkier. Tilstanden ses hyppigst i 2-12-månedersalderen. Som ved de fleste andre lungeinfektioner hos børn begynder bronkiolitis efter få dage med en øvre luftvejsinfektion. De første symptomer er forkølelse og hoste med varierende grad af feber, og efter 1-2 dage begynder vejrtrækningsbesværet med takypnø, hvæsen, indtrækninger og spil af alae nasi og ved stetoskopi høres rhonchi. Bronkiolitis er en klinisk diagnose. Ved moderat til svær sygdom kan thoraxrøntgen overvejes, i disse tilfælde ses emfysem basalt, øget perihilær tegning og evt. atelektaser. C-reaktivt protein og leukocyt- og differentialetælling kan hjælpe til at skelne mellem bakteriel og viral ætiologi [1]. Respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) er den hyppigste årsag til bronkiolitis (70%), men også human metapneumovirus, parainfluenzavirus og adeno-virus giver bronkiolitis. Hos lidt ældre børn er rhinovirus og *Mycoplasma pneumoniae* de hyppigste årsager [2, 3].

Bronkiolitis er en hyppig indlæggelsesårsag hos børn, og i Europa indlægges 3% af alle børn under et år på grund af denne lidelse [2]. Antibiotikabehandling af disse børn overvejes ofte, hvorfor der er behov for vejledende retningslinjer inden for området. På trods af den kliniske relevans er der kun ganske få randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) om anti-

biotisk behandling af bronkiolitis. I en nylig udarbejdet amerikansk behandlingsvejledning for bronkiolitis anbefaler man kun antibiotika, hvis der er klare tegn på sekundær bakteriel infektion [4]. I flere studier har man påvist en lav risiko for bakteræmi (0,2%) hos børn med bronkiolitis og feber. Til sammenligning er der en risiko for bakteræmi på 2-7% hos børn med feber uden erkendt viralt agens. Hos spædbørn med svær bronkiolitis og behov for respiratorbehandling er der påvist en højere risiko for sekundær bakteriel infektion end hos spædbørn, der ikke har behov for respiratorbehandling (21-26%) [5], og antibiotikabehandling kan derfor være indiceret i disse tilfælde.

Antibiotikaforbruget ved svær og indlæggelseskrævende bronkiolitis er beskrevet til at ligge på 34-53% i vestlige studier [5]. For ukompliceret bronkiolitis er antibiotikaforbruget ikke opgjort. Et stort antibiotikaforbrug er forbundet med flere bivirkninger, øgede sundhedsudgifter og risiko for udvikling af bakteriel resistens.

### Formålet med Cochrane-analysen

Cochrane-analysen, Antibiotics for bronchiolitis in children, er en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur omhandlende antibiotikabehandling af børn med bronkiolitis. Formålet var at evaluere den kliniske effekt af antibiotikabehandling sammenlignet med placebo eller anden behandling af børn med bronkiolitis.

### Cochrane-analysens design og resultater

Cochrane-analysen inkluderer enkelt- eller dobbeltblindede