

- children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506.
10. Shepherd M, Aickin R. Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for pediatric acute limb fractures. *Emerg Med Austral/asia* 2009;21:484-90.
 11. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1997;48:103-7.
 12. Bertin L, Pons G, Duhamel JF et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:387-92.
 13. Friday JH, Kanagaye JT, McCaskin I et al. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized trial. *Acad Emerg Med* 2009;16:711-6.
 14. Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med* 2009;54:553-60.
 15. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2207-22.
 16. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. *JAMA* 1995;273:929-33.
 17. Beasley R, Clayton T, Grolleau S et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from phase three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
 18. Wong GW, Leung TF, Ma Y et al. Symptoms of asthma and atopic disorders in preschool children: prevalence and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2007;37:174-9.
 19. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7.
 20. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen with either drug alone. *Arch Dis Child* (e-pub ahead of print 24. aug 2011).

Karnitintransporterdefekt er en arvelig sygdom med høj hyppighed på Færøerne

Sissal Djurhuus Poulsen¹, Allan Meldgaard Lund², Ernst Christensen² & Flemming Skovby²

Sygdommen karnitintransporterdefekt (CTD) er meget hyppigere på Færøerne end andre steder i verden, og den har vakt stor interesse i de seneste år, ikke mindst blandt færingerne. Dette skyldes primært to uventede dødsfald af unge færøske voksne – et mønster man ikke har set før i forbindelse med CTD.

Formålet med artiklen er at belyse CTD på Færøerne, herunder årsagen til den høje hyppighed og udviklingen i den nuværende viden om sygdommen.

METODE

Der er søgt efter artikler i PubMed-databasen via MeSH-funktionen. Desuden er der benyttet lærebøger og internethjemmesider. De relevante artikler er fundet ved at anvende søgeordene: *carnitine transporter deficiency*, *carnitine transporter defect*, *OCTN2*, *SLC22A5 gene* og *founder mutation*. Søgeordene er anvendt alene og i kombination med *Faroe Islands*. Derudover er referencer fra allerede fundne artikler blevet brugt til at finde flere artikler. Den sidste søgning fandt sted i juni 2011.

Nogle af referencerne er færøske. Hensigten har været at få de nyeste oplysninger om CTD og derved belyse status på Færøerne. Antallet af færinger, der er undersøgt for CTD, øges hele tiden, og dermed øges også antallet af fundne nye tilfælde af CTD. Disse tal er derfor så nye, at de endnu ikke er publicerede.

KARNITINTRANSPORTERDEFEKT

De første symptomer på CTD opstår oftest i forbindelse med nedsat fødeindtagelse, f.eks. ved infektioner, hos spædbørn og småbørn, og de omfatter hyppigst encefalopati pga. hypoketotisk hypoglykæmi, hepatomegali og pludselig død. I nye studier har man dog påvist, at CTD også kan manifestere sig senere i livet som skelet- eller kardiomyopati hos ellers asymptomatiske voksne [1-3].

Sygdommen er forårsaget af mutationer i SLC22A5-genet, som koder for den natriumafhængige karnitintransporter *organic cation transporter 2* (OCTN2) og er lokaliseret på den lange arm af kromosom 5 (5q31.1) [4, 5]. Karnitintransporteren findes i plasmamembranen i muskler, hjerte, nyrer, lymfoblaster og fibroblaster, men ikke i lever [4-6]. Den defekte karnitintransporter (**Figur 1**) forhindrer, at karnitin er tilgængeligt for transport af langkædede fedtsyrer ind i mitokondrierne. Herved kan disse fedtsyrer ikke β -oxideres, og cellen danner mindre adenosintrifosfat [1]. En defekt karnitintransporter reducerer derudover den tubulære reabsorption af karnitin i nyrene, hvorved koncentrationen af karnitin i blodplasma falder. Den lave plasmakoncentration og den defekte transport af karnitin ind i cellerne fører til lav intracellulær karnitinkoncentration [2].

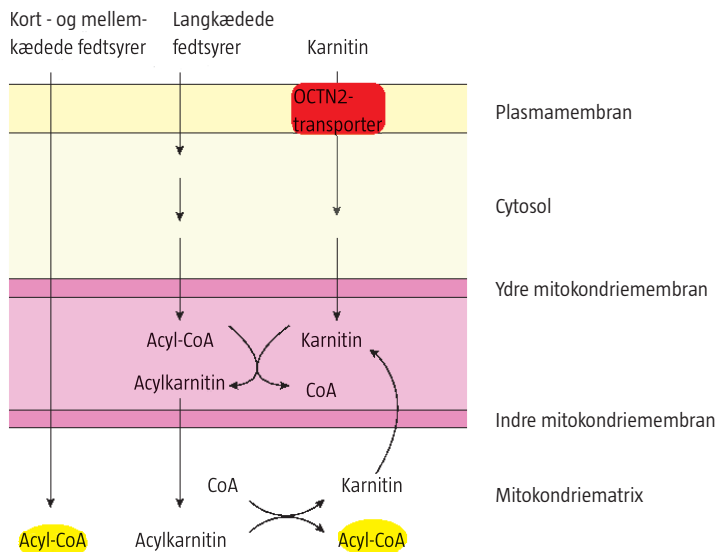
Arvegangen for CTD er autosomal recessiv, dvs.

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet


FIGUR 1

Skematisk og forenklet fremstilling af transporten af fedtsyrer og karnitin fra plasma til mitokondriematrix. De langkædede fedtsyrer transporteres til mitokondriematrix ved hjælp af transportproteiner, esterifikation til acyl-koenzym A (CoA) samt (mellem ydre og indre mitokondriemembran) udskiftning af CoA med karnitin, hvor acylkarnitin kan passere den indre mitokondriemembran. I mitokondriematrix udskiftes karnitin med CoA, og acyl-CoA undergår betaoxidation. Kort- og mellemkædede fedtsyrer passerer som acyl-CoA direkte til mitokondriematrix. Karnitin transporteres over plasmamembranen via *organic cation transporter 2* (OCTN2)-transporteren og indgår herefter i ovenstående reaktioner.



at afficerede har to defekte arveanlæg, ét fra hver af forældrene. Forskellige *SLC22A5*-mutationer reducerer karnitintransport i forskellig grad, men indtil videre er der ingen klar sammenhæng mellem mutationerne og sværhedsgraden af sygdommen eller patientens alder ved debut [1], og man har ingen forklaring på den fænotypiske variation. Muligvis kan genetiske eller miljømæssige faktorer eller evt. tilstedeværelse af andre karnitintransportere spille en rolle [3, 7].

Undersøgelse af frit karnitin i blodplasma er den foretrukne metode til screening for CTD, og en koncentration på < 10 mikromol/l er en indikator for, at man kan have sygdommen. Der bør dog tages højde for andre årsager til lavt plasmakarnitinniveau såsom graviditet, behandling med karnitindepleterende medikamina (f.eks. pivampicillin og valproat) og organiske acidæmier. Måling af plasmakarnitinniveau er ikke pålidelig, hvis man ønsker at afklare bærerstatus, da niveauet af karnitin varierer betydeligt mellem bærere og ofte overlapper med niveauet hos personer, der ikke har mutationer i *SLC22A5*.

Ud over undersøgelse af frit karnitin i blodplasma anvender man mutationsundersøgelse og måling af karnitintransporteraktiviteten i dyrkede fi-

broblaster til at undersøge for CTD. Mutationsundersøgelse anvendes ikke som screening, da der kan være andre, endnu ukendte genvarianter, og da man således ved screening risikerer at overse patienter, der har CTD med en ukendt mutation.

Den normale koncentration af frit karnitin i blodplasma er 24-64 mikromol/l. Personer, der har CTD forårsaget af homozygoti for den hyppige færøske mutation *c.95A>G* (udskiftning af adenin med guanin i position 95 fra 5'-enden i den komplementære DNA-streng) har en koncentration på 3-5 mikromol/l [8]. Behandlingen af CTD er livslangt oralt tilskud af L-karnitin i flere daglige doser, og effekten er bedst, hvis behandlingen begyndes tidligt [8]. Regelmæssigt karnitintilskud bringer koncentrationen af karnitin i plasma op i nærheden af den nederste normale grænseværdi.

Beregnet ud fra hyppigheden af den prævalente mutation *c.95A>G*, som medfører en udskiftning af asparagin i position 32 af OCTN2-proteinet med serin (også kaldt N32S), er hyppigheden af bærere på Færøerne 1:15. Ca. 35% af færingerne med CTD er homozygote for denne *founder mutation*, og mange er *compound*-heterozygote for den og en anden mutation [8]. Undersøgelse for andre mutationer bliver iværksat, hvis en færing med meget lavt plasmakarnitinniveau har ingen eller kun én kopi af *c.95A>G*.

Prævalensen af CTD på Færøerne blev tidligere estimeret til 1:1.300 [8] ud fra bærerfrekvensen af *c.95A>G*. Nylige, upublicerede tal fra Færøerne viser en langt højere prævalens på ca. 1:300, da man pr. 1. november 2011 har konstateret i alt 140 tilfælde af CTD hos færing bosiddende på Færøerne og i Danmark. Til sammenligning er incidensen af CTD i Danmark ca. 1:250.000 nyfødte. På Klinisk Genetisk Afdeling på Rigshospitalet registreres alle CTD-patienter i Danmark og på Færøerne.

DISKUSSION

De første bosættere på Færøerne var et formodentligt lille, men ukendt antal vikinger, som kom fra Vestnorge i midten af det 9. århundrede (825-875) via Wales, Irland, Bretagne og Nordvestskotland [9, 10]. Øernes befolkning var efterfølgende præget af langsom vækst over århundreder, reduktion i størrelse af og til pga. epidemier og af ekspansion i 1800-tallet. Antallet af færing var kun omkring 4.000 sidst i 1300-tallet og 9.000 i 1800-tallet. Derefter er befolkningen vokset med ca. 40.000 indbyggere og tæller i dag ca. 49.000 [11]. Efter koloniseringen i det 9. århundrede har der ikke været nogen væsentlig indvandring til Færøerne, fraset danskere, som har bosat sig på øerne i nyere tid. Den geografiske isolation har resulteret i en udbredt konsangvinitet.

Den demografiske udvikling har sammen med

! FAKTABOKS

Karnitintransporterdefekt (CTD) var først kendt på Færøerne som en sygdom hos børn, men har nu vist sig også at ramme voksne, der får snigende udvikling af kardiomyopati og risiko for letal arytmi.

Prævalensen af CTD på Færøerne er ca. 1:300, og hyppigheden af bærere er ca. 1:10.

Årsagen til den høje hyppighed af CTD på Færøerne er en *founder effect*, dvs. en hyppig oprindelig mutation i en befolkning med begrænset genetisk diversitet pga. geografisk isolation.

Undersøgelse af frit karnitin i blodplasma er den foretrukne metode til screening for CTD, og en koncentration på < 10 mikromol/l er en indikator for, at man kan have sygdommen.

Nogle farmaka (f.eks. pivampicillin og valproat) reducerer plasma-karnitinniveau og bør undgås af patienter med CTD.

konsangviniteten begrænset den genetiske diversitet på Færøerne [9, 11]. Det betyder, at færing har en stor del af deres gener fælles, herunder sygdomsgener som anlæg for CTD [12]. Den høje hyppighed af CTD er formodentlig et resultat af en såkaldt *founder effect* fra etableringen af den oprindelige færøske population ud fra ganske få individer, hvoraf en var bærer af *c.95A>G*.

Hos den første færøske patient med CTD, som blev diagnosticeret i 1995, debuterede sygdommen i første leveår med hypoglykæmi. En anden færøsk patient med CTD døde uventet et år gammel, og prøver taget i forbindelse med de retsmedicinske undersøgelser tydede på, at årsagen til dødsfaldet var CTD. Efter at genet blev kendt i 1999, blev det påvist, at begge de nævnte børn var homozygote for *c.95A>G*-mutationen [13]. I 2006 var der konstateret yderligere ti børn med CTD [8].

I maj 2010 var der dokumenteret syv dødsfald blandt færing med CTD. Det reelle tal kan dog være væsentligt højere [14]. Fra 2002 er de fleste danske og færøske nyfødte blevet testet for CTD, først som del af et pilotprojekt med tilbud om tandemmassepektrometribaseret udvidet neonatal screening og fra februar 2009 som et rutinetilbud. I efteråret 2009 gav det færøske sundhedsministerium alle færing mulighed for at lade sig teste for CTD [15, 16]. Derudover er alle PKU-kort fra børn, der er født på Færøerne fra 1986 og frem, blevet undersøgt retrospektivt for lavt karnitinniveau [17]. Disse tiltag blandt færing blev udløst af to uventede dødsfald af unge voksne i henholdsvis 2008 og 2009 [18].

Pr. 1. november 2011 var ca. 35.000 færing testet for CTD med fund af 140 tilfælde. Dette tal er mere end fire gange højere end forventet og øger den formodede bærerfrekvens på Færøerne til ca. 1:10.

De uventede dødsfald blandt unge voksne med CTD har skabt frygt og forvirring i den færøske befolkning. De har også ført til spørgsmål om risikoen for, at sygdommen udvikles hos anlægsbærere af CTD, om end ingen valide data støtter denne risiko. Den halverede, men alligevel betydelige aktivitet af karnitintransport hos bærere gør det biokemisk meget usandsynligt, at fedtforbrændingen i muskler og andre væv er kompromitteret. I en enkelt kasuistik fra 2010 er hypertrofi af hjertemuskulaturen hos en bærer beskrevet [6], og i data fra et japansk studie har man påvist mulig benign hypertrofi. Ingen af disse studier er konklusive og rykker ikke for nuværende ved ovenstående konklusion, at anlægsbærere ikke er i risiko for at få CTD-relateret hjertesygdom. En kommende undersøgelse for hjertesygdom hos både homozygote og heterozygote personer på Færøerne vil bidrage til at afklare sygdomspektret ved CTD.

KORRESPONDANCE: Sissal Djurhuus Poulsen, Amagerfælledvej 50 A, Vær. 216, 2300 København S. E-mail: nfv379@alumni.ku.dk

ANTAGET: 3. januar 2012

FØRST PÅ NETTET: 20. februar 2012

INTERESSEFORMULAR: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Wang Y, Taroni F, Garavaglia B et al. Functional analysis of mutations in the OCTN2 transporter causing primary carnitine deficiency: lack of genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2000;16:401-7.
2. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/212140 (26. okt 2011).
3. Lamhoniwah AM, Olpin SE, Pollitt RJ et al. Novel OCTN2 mutations: no genotype-phenotype correlations: early carnitine therapy prevents cardiomyopathy. *Am J Med Genet* 2002;111:271-84.
4. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:42-51.
5. Pierpont ME, Breningstall GN, Stanley CA et al. Familial carnitine transporter defect: a treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 2000;139:96-106.
6. El-Hattab AW, Li FY, Shen J et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med* 2010;12:19-24.
7. Vijay S, Patterson A, Olpin S et al. Carnitine transporter defect: diagnosis in asymptomatic adult women following analysis of acylcarnitines in their newborn infants. *J Inher Metab Dis* 2006;29:627-30.
8. Lund AM, Joensen F, Hougaard DM et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inher Metab Dis* 2007;30:341-9.
9. Als TD, Jorgensen TH, Børjglum AD et al. Highly discrepant proportions of female and male Scandinavian and British Isles ancestry within the isolated population of the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet* 2006;14:497-504.
10. Schwartz M, Sørensen N, Brandt NJ et al. High incidence of cystic fibrosis on the Faroe Islands: a molecular and genealogical study. *Hum Genet* 1995;95:703-6.
11. Jorgensen TH, Buttenschön HN, Wang AG et al. The origin of the isolated population of the Faroe Islands investigated using Y chromosomal markers. *Hum Genet* 2004;115:19-28.
12. Skovby F. Arvelige sygdomme i etniske minoritetsfamilier. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2007;85:469-73.
13. Osá E, Simonsen H. Karnitintransporterdefekt hos to færøske børn. *Ugeskr Læger* 2004;166:4612-3.
14. www.hmr.fo/Default.aspx?pageid=9915&NewsItemID=7244 (26. okt 2011).
15. www.hmr.fo/Default.aspx?pageid=10895 (26. okt 2011).
16. www.sst.dk/~media/Sundhed%20og%20forebyggelse/Boernesundhed/CTD_info_5mar10.ashx (10. april 2010).
17. www.hmr.fo/Default.aspx?pageid=10896 (26. okt 2011).
18. www.logting.fo/files/casewrittenquestion/100/058.09%20Svar%20f.A.V.Johannesen%20-%20T.K.P.Hojgaard-CTD-radgeving.pdf (26. okt 2011).