

De mest alvorlige tilfælde ses ved generaliseret recessiv dermolytisk EB, hvor blæredannelse i huden optræder allerede ved fødslen og progredierer til kroniske sår, der primært er lokaliseret akkralt. Følgerne er pseudosyndaktyli og ekstremitetskontrakturer. Øvrige organsystemer kan ligeledes blive involveret med strikturdannelse af gastrointestinalkanalene, luft- og urinveje. Endvidere ses vækstretardering, dentale anomalier, okulære symptomer samt en øget risiko for alvorlige kutane infektioner [4].

Den største risiko for patienter med dermolytisk EB er udviklingen af aggressive spinocellulære karcinomer med prædilektionstendens over knogleprominenser. Cancerdiagnosen vanskeliggøres yderligere af den kroniske hudulceration. Hovedparten af karcinomerne debuterer i tredje og fjerde dekade. Således er den kumulative risiko for udvikling af SCC opgjort til 7,5% ved 20-års-alderen, stigende til 90,1% ved 55-års-alderen [5]. Gennemsnitslevealderen fra diagnosticering af første hudtumor til død er fem år. 50% af patienterne dør af metastaserende SCC inden 40-års-alderen, typisk med metastaser til lunger, lever og knogler [5]. Der findes ingen sammenhæng med graden af soleksposition, og der er heller ikke påvist øget

forekomst af basalcellekarcinom hos denne patientgruppe. I visse opgørelser er der dog fundet en lille overrepræsentation af malignt melanom, primært hos børn [5].

Patienter med dermolytisk EB bør derfor ses til regelmæssige kontroller med henblik på at diagnosticere kutane maligniteter. Ved mindste tvivl skal der foretages biopsi, idet det er vigtigt, at cancerdiagnosen verificeres på et så tidligt tidspunkt som muligt for at undgå aggressiv spredning.

KORRESPONDANCE: Rikke Børthy Petersen, Kingosgade 6, 3. th., 1623 København V. E-mail: Rikkebp55@hotmail.com

ANTAGET: 17. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 26. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Fine JD, Eady RJ, Bauer EA et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931-50.
2. Bülow K, Nørholm-Pedersen A. Epidermolysis bullosa hereditaria. *Ugeskr Læger* 1953;13:479-87.
3. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. *Clin Dermatol* 2005;23:33-40.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:387-402.
5. Fine JD, Johnson LB, Weiner M et al. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: The National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:203-11.

Fiskelugt – det kunne være trimethylaminuri

Line Klingen Haugaard, Allan Meldgaard Lund, Poula Patursson & Ernst Christensen

KASUISTIK

Klinisk-Genetisk Afdeling,
Klinik for Sjældne
Handicap, Rigshospitalet

Trimethylaminuri (TMAU) eller »*The Fish Malodour Syndrome*« [1] er karakteriseret ved en abnorm høj udskillelse af uomdannet trimethylamin (TMA) i urin og andre kropsvæsker. Patienter med TMAU har en særpræget og stærkt generende lugt af fisk, der ofte medfører betydelige psykiske og sociale problemer.

SYGEHISTORIE

Egen læge henviste en tiårig pige til Klinik for Sjældne Handicap på Rigshospitalet, da hun igennem flere år havde været generet af en mærkelig lugt af fisk. Hendes forældre havde fundet overensstemmelse mellem datterens kraftige fiskelugt fra urin, ånde, krop og hår med beskrivelser af TMAU på internettet, hvorfor de havde søgt egen læge.

Pigen havde, ud over fiskelugten, ingen andre fysiske gener at berette og fremstod objektivt som en alderssvarende udviklet pige, men med en klar lugt af

fisk f.eks. fra håndfladerne. Forældrene oplyste, at hun blev drillet pga. lugten, og at de var bekymrede for hende, da hun i forvejen var lidt indadvendt og tilbageholdende.

Udredningen for TMAU blev iværksat: En urinprøve blev sendt til Holland til TMA-måling, og urinmetabolisk screening og andre metaboliske analyser blev foretaget i differentialdiagnostisk øjemed.

Analysesvarene viste klart forhøjet ekskretion af TMA på 100 mikromol/mmol kreatinin (reference < 10), samt ingen målelig trimethylamin-oxid (TMAO)-ekskretion (reference > 50). Blodprøver og urinscreening var normale.

Efterfølgende blev ethylen-diamin-tetra-acetat (EDTA)-blod fra patient og forældre sendt til Holland med henblik på molekylærgenetisk analyse.

Behandling indledtes med kostregistrering og diætisk vejledning, hvor udgangspunktet var lister

over fødevarer med forskelligt indhold af kolin. Diætisten udarbejdede en for patienten specifik kostplan med nedsat kolinindhold. Der blev informeret om tilstanden, og om at diæten var livsvarig. Diæten blev fulgt op med vurdering af dens lødighed vedrørende energi, proteinindtag, mikronæringsstoffer og essentielle fedtsyrer baseret på biokemiske analyser og kostregistrering foretaget af forældrene. Med henblik på kontrol af relevante laboratorietal ville pigen blive fulgt ambulant.

Familien kunne berette, at lugten svandt betydeligt ved overgang til den kolinfattige diæt, og psykisk havde pigen det så godt, at hun på eget initiativ havde fortalt sine skolekammerater om sin tilstand.

DISKUSSION

TMA dannes ud fra enterobakteriel metabolisme af TMA-substrater, der indtages gennem føden, herunder TMAO og kolin. TMAU er forårsaget af mangel på eller nedsat aktivitet af leverenzymet flavin-monoxygenase 3 (FMO3) som reoxiderer TMA til det lugtfrie TMAO [1]. Hos patienter med TMAU forårsager måltider, som indeholder store mængder af disse substrater, en lugt af fisk [2], jf. **Figur 1**.

Flere sygdomsfremkaldende mutationer i FMO3-genet er identificeret og ved primær TMAU er arvegangen autosomal recessiv [1]. Sværhedsgraden er således variabel, og der findes lettere former end den i ovennævnte sygehistorie. Tilstanden er yderst sjælden og manifesterer sig hyppigere hos piger end hos drenge. De fleste bliver først diagnosticeret i voksenalderen, formentlig pga. manglende kendskab til TMAU.

Sekundære årsager til TMAU inkluderer bakteriel overproduktion og nedsat omsætning af TMA f.eks. ved leversygdom [3].

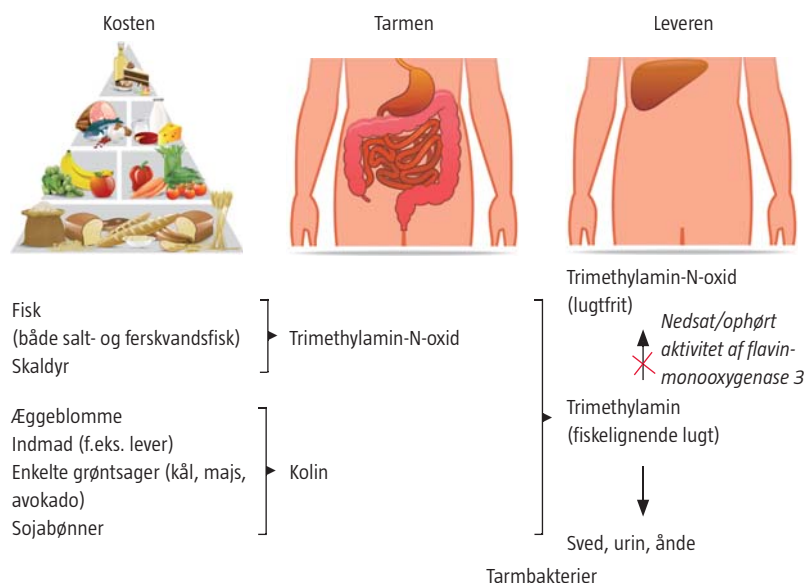
Den aktuelle sygehistorie er et klassisk eksempel på primær TMAU, hvor stærk fiskelugt viser sig at være en følge af forhøjet udskillelse af TMA [1]. De efterfølgende påviste mutationer i FMO3-genet bekræfter diagnosen.

Sygehistorien dokumenterer vigtigheden af tidlig diagnostik. Førstevalgsbehandling er diætetisk intervention med en kolinfattig diæt, der mindsker fiske-lugten. Herved korrigeres de psyko-sociale problemer, som inkluderer social isolation, lavt selvværd og depression [1]. Malnutrition, herunder kolinmangel, kan have alvorlige følger så som leverpåvirkning, hvorfor diæten skal være nøje reguleret [2].

Antibiotisk hæmning af den enterobakterielle metabolisme kan yderligere mindske lugten af fisk og kan være nødvendig i kortere perioder [1]. Puberteten forværrer ofte lugtgenerne, ligesom lugten kan have et cyklisk forløb med opblussen lige før men-

FIGUR 1

Trimethylamins oprindelse og metabolisme i mennesket.



struation eller ved stress, hvor svedproduktionen er større [1].

Sæber og bodylotion med lav pH har også en vis effekt.

Denne meget sjældne tilstand er som nævnt arvelig, hvorfor der bør tilbydes genetisk rådgivning.

Følgerne af TMAU er ikke fuldt afklarede, og det vides ikke, om der er andre problemer end lugtgener forbundet med lidelsen [1].

Sygehistorien illustrerer, at dårlig kropslugt ikke altid kan tilskrives hygiejnemæssige forhold.

Tilstande som TMAU må holdes in mente.

KORRESPONDANCE: Line Klíngen Haugaard, Vølundsgade 33, 4. tv., 2200 København N. E-mail: lineha17@m6.stud.ku.dk

ANTAGET: 22. januar 2010

FØRST PÅ NETTET: 3. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H et al. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J Inher Metab Dis* 2006;29:162-72.
- Busby MG, Fisher L, Da Costa K et al. Choline- and betaine-defined diets for use in clinical research and for the management of trimethylaminuria. *J Am Diet Ass* 2004;104:1836-45.
- Frazer-Andrews EA, Manning NJ, Ashton GHS et al. Fish odour syndrome with features of both primary and secondary trimethylaminuria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:203-5.