

# Intrahepatisk galdesten hos en patient med alkaptonuri

1. reservelæge Charlotte Bülow & professor Jacob Rosenberg

## KASUISTIK

Herlev Hospital, Kirurgisk afdeling D

Alkaptonuri er en sjælden arvelig forstyrrelse i proteinmetabolismen med mangel på enzymet homogentisinsyreoxidase. Mangel på dette enzym forårsager akkumulation af homogentisinsyre i forskellige væv som brusk, det kardiovaskulære system, urinveje, lunger, øjne og i huden. Ledsymptomer og hjerteklapsygdom er de hyppigste manifestationer [1].

Vi beskriver her forekomst af intrahepatisk galdesten hos en patient med alkaptonuri, hvilket ikke tidligere er beskrevet i litteraturen.

## SYGEHISTORIE

Patienten var en 50-årig kvinde med fire indlæggelser i vores kirurgiske afdeling. Hun havde klassiske tegn på alkaptonuri med blålig misfarvning af ørebrusken (se **Figur 1**), mørk urin efter henstand og ledsmerter i skulder, knæ, ryg og hofter. Patienten havde kendt alkaptonuri siden barndommen, og hendes moder og datter led af samme sygdom. Patienten fik i 1975 foretaget kolecystektomi pga. galdestensrelaterede smerter. Hun havde fået foretaget endoskopisk retrograd kolangio-pankreaticografi (ERCP) pga. koledokussten adskillige gange efter kolecystektomien på trods af sufficient papillotomi og stenjernelse ved hver ERCP. Der havde ikke ved ERCP procedureerne været anlagt dræn i galdevejene. Ved hver indlæggelse, som havde et klinisk billede af kolangitis, blev patienten behandlet med antibiotika. Patienten fik foretaget abdominal ultralydskanning ved hver indlæggelse, som viste konkrementer i ductus hepaticus dexter og sinister og også i ductus choledochus. Der blev foretaget ERCP under to af indlæggelserne, hvor man fjernede en række mindre konkrementer fra galdevejene. Hendes kliniske tilstand ved de fire indlæggelser blev således betragtet som forårsaget af tilbagevendende tilfælde med kolangitis pga. intrahepatiske galdesten. Efter den sidste indlæggelse startede patienten en diæt med lavt proteinhold, specielt lavt indhold af fenylalanin og tyrosin. Efter at patienten er startet på denne diæt, har hun ikke haft smerteanfald i abdomen og ingen tilfælde af feber med en observationstid på fem år.

## DISKUSSION

Alkaptonuri skyldes en mutation i genet, som koder for enzymet homogentisinsyre 1,2-dioxygenase [2] og fører til akkumulation af okkerfarvede homogen-

tisinkrystaller i forskellige væv. Alkaptonuri er en sjælden sygdom med en estimeret incidens på ca. 1/1.000.000 borgere [1]. De hyppigste symptomer inkluderer smerter fra de store led [1]. Der er en øget akkumulation af homogentisinkrystaller i huden (sveden kan være blåfarvet). Akkumulation i det kardiovaskulære system kan føre til aortastenose pga. akkumulation af pigment i aortaklappen. Krystaldannelse (sten) i galdevejene er ikke tidligere rapporteret i litteraturen.

Behandlingen er symptomatisk med indsættelse af ledproteser og hjerteklapoperation. En diæt bestående af meget lav eller intet indhold af fenylalanin og tyrosin anbefales. Diæten fører til en nedsat mængde af homogentisinsyre i blodet og vævene, som igen fører til metabolisme af de akkumulerede homogentisinsyrekrystaller og derved en bedring af patientens symptomer primært fra leddene. På forsøgsbasis har man anvendt stoffet nitisinon, og resultaterne ser lovende ud [2]. Nitisinon hæmmer specifikt det enzym, der producerer homogentisinsyre. Hæmning af dette enzym fører til akkumulation af tyrosin i kroppen, som potentielt kan føre til korneairritation. Dette symptom kan dog modvirkes ved en diæt med lavt indhold af tyrosin og fenylalanin. Nitisinon er markedsført til behandling af arvelig tyrosinæmi type 1 [3], men man kender ikke langtidsvirkningerne ved brug af stoffet [2, 4].

 **FIGUR 1**

Billede af patienten med blåfarvning af ørebrusken.



Vores patient havde haft næsten 30 år med tilbagevendende galdevejssten trods kolecystektomi, og diætbehandlingen har været positiv ved at kunne forebygge de tilbagevendende tilfælde med kolangitis, og det har ikke været nødvendigt at foretage fornyede ERCP-procedurer siden diæten startede for nu fem år siden. Det betragtes som sandsynligt, at symptomerne har været forårsaget af akkumulerede homogentinsyrekrystaller fra patientens galdeveje og lever. Dette støttes af effekten af diætbehandling, selv om det ikke er biokemisk verificeret. Autopsistudier har ikke rapporteret fund af akkumuleret pigment i levervæv [5], og den aktuelle patient er sandsynligvis den først beskrevne patient i verden med alkaptonuri og intrahepatiske kontremitter, der er behandlet succesfuldt med en diæt med lavt indhold af fenylalanin og tyrosin.

Patienter med alkaptonuri bør ikke på baggrund af vores sygehistorie rutinemæssigt undersøges for galdesten, idet indikation for behandling af galdestenssygdom også hos disse patienter følger normale retningslinjer, som er socialt invaliderende smerter eller komplikationer til galdestenssygdom.

**KORRESPONDANCE:** *Jacob Rosenberg*, Kirurgisk Afdeling D, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: [jacob.rosenberg@dadlnet.dk](mailto:jacob.rosenberg@dadlnet.dk)

**ANTAGET:** 10. august 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Albers SE, Brozena SJ, Glass LF et al. Alkaptonuria and ochronosis: case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:609-14.
2. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. *Metabolism* 2005;54:719-28.
3. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21232lbl.pdf> (17. december 2007).
4. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;26:2111-21.
5. Gaines JJ jr. The pathology of alkaptonuric ochronosis. *Hum Pathol* 1989;20:40-6.

## Transmission af hepatitis E i Danmark

Overlæge Jens Lindberg, overlæge Blenda Böttiger, associeret professor Heléne Norder & overlæge Peer Brehm Christensen

Akut hepatitis E-virus (HEV)-infektion påvises sjældent i Danmark, men forekommer endemisk i mange lande, og epidemiske udbrud er velbeskrevne [1]. Importerede tilfælde efter ophold i lande med endemisk forekomst er ligeledes publicerede [2]. Sporadisk forekomst af akut hepatitis, der er forårsaget af HEV genotype 3 er de seneste ti år beskrevet med stigende hyppighed i vestlige lande [3, 4] men ikke hidtil i Skandinavien. Her beskrives en patient uden rejseanamnese med akut HEV-infektion genotype 3.

#### SYGEHISTORIE

En 35-årig mand, der var født og opvokset i Danmark, blev indlagt efter seks dage med gulsot, mørkfarvet urin, lys afføring og påvirkede leverparametre. En uge forud herfor havde han haft ondt i muskler og de store led, feberfølelse samt udpræget træthed, men ingen mavesmerter.

Der var ingen misbrugsanamnese, seksuel risikoadfærd, medicinforbrug, dyrekontakt eller rejseaktivitet de seneste tre måneder.

Patienten var ved indlæggelsen ikterisk, upåvirket og afebril. Biokemisk var der leverpåvirkning med alanintransaminase på 812 E/l, basisk fosfatase på 233 E/l, bilirubin på 83 mikromol/l, koagulationsfaktorer (INR) og albumin var normale. En ultralydskan-

ning af øvre abdomen viste normal leverstørrelse og normale galdeveje uden konkremitter. Følgende undersøgelser var normale: hepatitis A, B og C, cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus, antinukleære antistoffer, udredning for antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer, glatte muskelcelleantistoffer, mitokondrieantistoffer, ferritin, antitrypsin, ferroxidase og hiv-test. Immunoglobulin M var let forhøjet 2,3 g/l, men immunoglobulin G og A var normale.

Patienten blev udskrevet efter to dage, og efter fem uger var leverfunktionen normal. Hepatitis E blev verificeret ved påvisning af anti-HEV-immunoglobulin M (IgM) sammen med HEV-immunoglobulin G (IgG)-serokonversion. Efterfølgende sekventering af virus, der var påvist i serum ved polymerasekædereaktion, viste HEV genotype 3 (**Figur 1**).

#### DISKUSSION

Akut HEV-infektion i lande hvor HEV forekommer endemisk skyldes oftest genotype 1 og overføres overvejende ved fæko-oral smitte gennem kontamineret drikkevand. Rejserelaterede akutte HEV-infektioner importeres en gang i mellem til industrialiserede lande, og undersøgelse for HEV-virus tilrådes, specielt hvis den øvrige hepatitisserologi er normal.

#### KASUISTIK

Regionshospitalet  
Herning, Medicinsk  
Afdeling