

# Tre medfødte metaboliske sygdomme på Færøerne

## Incidens, klinisk og molekylærgenetisk karakteristik af færøske børn med glykogen transportdefekt type IIIA, karnitintransporterdefekt og holocarboxylasesyntetasedefekt

Overlæge Froði Joensen, læge Elisabeth Ulrike Steuerwald & overlæge Niels H. Rasmussen

Landssygehuset, Børneafdelingen, Tórshavn, Færøerne

### Resume

Færøerne har en høj incidens af glykogen transportdefekt type III A, karnitintransporterdefekt og holocarboxylasesyntetasedefekt. I artiklen gennemgås foruden incidens også de kliniske og molekylærgenetiske karakteristika for de tre metaboliske sygdomme, dels generelt dels de specifikke færøske forhold. Alle færøske børn med en af de tre metaboliske sygdomme har samme mutation, og da disse mutationer globalt ikke er særlig hyppige må det være som følge af en *founder*-effekt. Tværfagligt samarbejde er nødvendigt for at behandle og rådgive børnene med disse metaboliske sygdomme og deres familier bedst muligt.

»Langt ude i det kviksølvlysende verdenshav ligger et ensomt lille blyfarvet land. Det lillebitte klippeland forholder sig til det store hav omtrent som et sandskorn til gulvet i en balsal. Men set under forstørrelsesglas er dette sandskorn alligevel en hel verden med bjerge og dale, sunde og fjorde og huse med små mennesker.«

*William Heinesen: De fortabte spillemænd, 1950.*

Færøerne er placeret midt i Nordatlanten, og ørigets befolkning har dets rødder i immigration fra den vestlige del af Norge i det 8. århundrede og gennem vikingetiden. Befolkningens størrelse var i mange århundreder stationær, omkring 4.000-4.500, bl.a. som følge af alvorlige epidemier og sparsom udvandring til og fra Færøerne [1]. Fra sent i det 18. århundrede er antallet af indbyggere dog vokset fra 9.000 [1] til i dag godt 48.000 indbyggere. Det nuværende fødselstal er på 708 levendefødte pr. år (i 2003). Den historiske og geografiske baggrund giver mulighed for, at der kan være en *founder*-effekt for arvelige metaboliske sygdomme.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt, både en kort generel og en specifik om de færøske forhold, over de tre autosomalt recessive metaboliske sygdomme, som kan diagnosticeres molekylærgenetisk og forekommer i flere færøske familier. Disse sygdomme forekommer med en høj incidens på Færøerne.

### Metode

Der er søgt i MEDLINE og Cochrane efter artikler med søgeordene: *metabolic disease, glycogen storage disease type IIIa, carnitine transporter deficiency, holocarboxylase synthetase deficiency*, alene eller i kombination med *Faeroe Islands, molecular genetic, mutations*. Søgningen blev afsluttet december 2004.

Ud fra journalgennemgang er der i Tabel 1-3 givet en over-

Tabel 1. Karakteristika for de færøske patienter med glykogen transportdefekt type IIIa.

Initialer	Køn	Alder ved henvisning	Symptomatologi, objektive fund	Alder ved diagnose	Udredningsårsag	Prognose
FV	K	15 mdr.	Stort abdomen fra fødslen. Hepatomegali. Ellers rask	17 mdr.	Klinisk mistanke om glykogenose	Diskrete grovmotoriske deficit
AV	M	16 mdr.	Dårlig trivsel. Hepatomegali, hypotoni, <i>doll-face</i> , palmart erytem	17 mdr.	Klinisk mistanke om glykogenose	Marginal septumhypertrofi uden klinisk betydning p.t.
BS	K	12 mdr.	Fra 9-mdr.s-alderen bemærkedes stort abdomen. Hepatomegali, hypotoni, <i>doll-face</i> , trunkal adipositas, palmart/plantart erytem	13 mdr.	Klinisk mistanke om glykogenose	Hypertrofisk kardiomyopati
MO	M	1½ år	Stagnerende vægt fra 8-mdr.s-alderen. Hepatomegali. Recidiverende otitis media	2 år	Klinisk mistanke om glykogenose	Normal udvikling
TO	M	14 mdr.	Natlig hypoglykæmi. Hepatomegali. Recidiverende luftvejsinfektioner	15 mdr.	Klinisk mistanke om glykogenose	Marginal septumhypertrofi uden klinisk betydning p.t.
KV	M	Nyfødt	Ingen symptomer ved fødslen. Mutationsundersøgt pga. kendt sygdom hos søster	1 md.	Broder til FV	Normal udvikling

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sigt over børnenes køn, alder ved henvisning, symptomatologi, alder ved diagnose, udredningsårsag og prognose.

**Glykogentransportdefekt type IIIa**

Glykogentransportdefekt type III (GSD) (OMIM 232400) er forårsaget af en defekt i enzymet amylo-1,6-glukosidase, hvilket medfører en ufuldstændig nedbrydning af glykogen. Enzymdefekten påvirker oftest både lever og muskler og benævnes da type IIIa. Påvirkes kun leveren benævnes sygdommen type IIIb.

Typiske symptomer er hepatomegali, hypoglykæmi, hyperlipidæmi, vækstretardering, proksimal myopati og hypertrofisk kardiomyopati. Sygdommen arves autosomt recessivt. Genet for amylo-1,6-glukosidase findes på kromosom 1p21. Genet er stort, måler 85 kb og indeholder 35 exoner. Der er fundet mere end 30 mutationer i genet som årsag til GSD [2], og ingen af dem er særlig hyppige med undtagelse af en enkelt mutation, der er fundet hos alle ikke-ashkenase jøder i Nordafrika med GSD [3]. Fra før mutationsanalyser var mulige, er der endvidere beskrevet ophobede tilfælde af GSD III i Norge især i Bergensområdet og ved nordvestkysten [4], hvilket er de områder hvor den tidligste immigration til Færøerne udgik fra.

Forekomsten i USA er ca. en pr. 100.000 levendefødte børn.

**GSD på Færøerne**

De første børn med GSD IIIa blev diagnosticerede sidst i

1960'erne, før mutationsanalyse var mulig [5]. Siden 1995 er der diagnosticeret seks børn fra fem familier. Alle seks børn er homozygote for *nonsense*-mutationen c.1222C>T (R408X) på genet for amylo-1,6-glukosidase [6]. Denne mutation fandtes kun hos to ud af 50 uselekerede børn med GSD IIIa fra Europa og Nordamerika [6]. Så globalt spiller den færøske mutation kun en mindre rolle. Børnene er nærmere beskrevet i **Tabel 1**.

Ni ud af 272 børn i et færøsk neonatalt screeningsprogram var heterozygote for den ovennævnte *nonsense*-mutation [7]. En ud af 30 færingar kan således forventes at være bærer af sygdommen, og den beregnede incidens er 1:3.600 [7].

**Karnitintransporterdefekt**

Karnitintransporterdefekt (KTD) (OMIM 212140) er en potentielt letal sygdom, som er betinget af en fejl i karnitinstofskiftet, der kompromitterer betaoxidation af langkædede fede syrer. KTD er karakteriseret af progressiv myopati inkl. kardiomyopati, der begynder i spædbarnsalderen, Reyes syndrom-lignende episoder og recidiverende hypoglykæmi. Det er en sygdom, som kan behandles med L-karnitin, og hvor tidlig behandling forebygger kardiomyopati [7].

Klinisk biokemisk er det typiske kendetegn en meget lav plasma-karnitin-koncentration uden samtidig organisk aciduri.

Adskillige former for medicin bør undgås hos både homo- og heterozygote, især visse former for antibiotika, som  $\beta$ -lactam-antibiotika, da de reducerer det allerede lave niveau af fri

**Tabel 2.** Karakteristika for de færøske patienter med karnitintransporterdefekt.

Initialer	Køn	Alder ved henvisning	Symptomatologi, objektive fund	Alder ved diagnose	Udredningsårsag	Prognose
KO	K		Ingen symptomer	28 år	Mor til barn med symptomatisk karnitintransporterdefekt	Normal udvikling
HG	M	2½ år	Svær encefalitislignende sygdom efter gastroenteritis. Lang rekonvalescens	22 år	Bror til KO	Normal udvikling
OD	K		Normalt udviklet til 1½-års-alderen, da indlagt med encefalitislignende sygdom. Genvandt ikke sine færdigheder og døde fire år gammel i forbindelse med viral sygdom	Diagnosen mutationsverificeret post mortem fra PKU-kort	Søster til JD	Mors
JD	M	3 mdr.	Opkastninger, slap, ukontaktbar, hepatomegali	9 mdr.	Klinisk mistanke om metabolisk sygdom	Nedsat fysisk formåen, ellers normal udvikling
ND	K	14 mdr.	1½ døgn subfebrilia, opkastninger og tiltagende somnolens. Hjertestop tre minutter efter ankomst til intensivafdelingen. Genoplivningsforsøg uden effekt	Diagnosen mutationsverificeret post mortem fra PKU-kort	Mistanke om metabolisk sygdom. Undersøgelse af PKU-blod vist nedsat frit og acetyl-karnitin. Diagnosen siden mutationsverificeret	Mors
RO	M		Ingen symptomer	Knap 3 år	Bror til JO	Normal udvikling
AJ	M		Ingen symptomer	1 md.	Bror til ND	Normal udvikling
JO	K	4 mdr.	Opkastninger, hepatomegali, fjernhedstilfælde, hypoglykæmi	5 mdr.	Uafklaret symptomatologi forenelig med metabolisk sygdom	Normal udvikling

PKU: fenyketonuri.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Karakteristika for de færøske ptt. med holocarboxylasesyntetasedefekt.

Initialer	Køn	Alder ved henvisning	Symptomer, objektive fund	Alder ved diagnose	Udredningsårsag	Prognose
JC	M	27 år	Ingen	27 år	Fader til HC	Normal udvikling
JJ	K	2 mdr.	Kortvarige kloniske anfald med bulbusdrejning	3 mdr.	Mistanke om metabolisk sygdom	Diskrete finmotoriske deficit, ellers normal udvikling
WL	M	5½ år	Let forsinket udvikling, især sen taleudvikling. Absencelignende episoder. Perioralt eksem	5 år og 7 mdr.	Klinisk mistanke om metabolisk sygdom	Lettere mental retardering, markant bedret efter behandling med biotin
HJ	K	3 mdr.	Hypotoni. Indlagt med bronkitis, der trods behandling jævnt forværredes. Kom i respirator. Først bedring efter biotintiskud	3 mdr.	Klinisk mistanke om metabolisk sygdom	Normal udvikling
TL	K	Nyfødt	Ingen symptomer	3 uger	Søster til WL	Normal udvikling
EP	K	Nyfødt	Eksem i hovedbund og bleområde	4 mdr.	Fundet ved udvidet neonatalscreening	Normal udvikling

karnitin yderligere ved blokade eller hæmning af karnitintransporter [8].

KTD arves autosomt recessivt og skyldes en mutation i karnitintransportergenet SLC22A5, som er lokaliseret til kromosom 5q31, som koder for den Na-afhængige karnitintransporter OCTN2. Forskellige mutationer i SLC22A5-genet er fundet hos børn med karnitintransporterdefekt, i de fleste tilfælde har familierne private mutationer.

Incidensen af KTD i Japan er vurderet til 1:60.000 [9].

### KTD på Færøerne

Det første barn med KTD blev diagnosticeret i 1995. En af dette barns søskende døde i 1989, og anamnestisk sandsynligvis fordi barnet havde KTD, og diagnosen er for nylig blevet mutationsverificeret ved undersøgelse af blod fra fenylketonuri (PKU)-kort. Yderligere otte patienter er siden blevet diagnosticeret, et barn efter dets død (efter en dags sygdom, hvor barnet blev behandlet med pivampicillin [10, 11]. Alle otte patienter (fra tre forskellige familier) havde samme OCTN2-mutation N32S [10, 11]. Patienterne er nærmere beskrevet i Tabel 2.

En undersøgelse af bærerhyppigheden af KTD på Færøerne har vist, at den er den samme som for GSD.

### Holocarboxylasesyntetasedefekt

Holocarboxylasesyntetase aktiverer fire mitokondrielle carboxylaser ved at binde biotin (vitamin H) til sig. De fire carboxylaser medvirker i glukoneogenesen, syntesen af fede syre og katabolismen af adskillige aminosyrer. De fleste børn får symptomerne tidligt i barndommen med spisevanskeligheder, dermatitis, takypnø og krampeanfald. Klinisk biokemiske forandringer inkluderer metabolisk ketoacidose og hyperammoniæmi. De kliniske og biokemiske symptomer bedres meget ved behandling med biotin.

Holocarboxylasesyntetasedefekt (HSD) arves autosomt

recessivt. Holocarboxylasesyntetasegenet er lokaliseret til 21Q22.1. Mindst 20 forskellige mutationer er blevet identificeret indtil nu.

### Holocarboxylasesyntetasedefekt på Færøerne

Det første tilfælde blev diagnosticeret i 1995. Fem andre patienter fra tre forskellige familier er siden blevet identificeret. Mutationen hos de færøske patienter blev identificeret i 2001 som IVS 10+5 >A [12]. Patienterne er nærmere beskrevet i Tabel 3. En undersøgelse af bærerhyppigheden af HSD på Færøerne har vist, at den er den samme som for GSD.

Den færøske mutation medfører en reduktion af holocarboxylasesyntetasens aktivitet til ca. 20% af den normale aktivitet. HCD på Færøerne er således en mildere og sent indsættende form af sygdommen. Symptomerne hos færøske børn er muskulær hypotoni, afebrile myoklone kramper, psykomotorisk retardation og forsinket taleudvikling.

### Diskussion

På Færøerne er der en meget høj incidens af glykogentransporterdefekt type IIIa, KTD og HSD. Alle børnene med en af de tre sygdomme har den samme mutation, så det må skyldes en *founder*-effekt. Denne må være betinget af den geografiske isolation, den stationært lave befolkningsstørrelse igennem flere århundreder og den hurtige befolkningsvækst siden 1800-tallet.

Øget incidens og samme mutation er ligeledes fundet for børn med cystisk fibrose [13] og for voksne med recidiverende familiær intrahepatisk kolestase [14]. Ved molekylærgenetiske analyser vil det samme sandsynligvis blive fundet for andre sygdomme, som forekommer med høj incidens på Færøerne, såsom f.eks. hereditær hæmokromatose.

Diagnoserne af de tre metaboliske sygdomme var tidligere afhængig af f.eks. påvisning af påvirket enzymaktivitet i leverbiopsier (GSD). Med en identifikation af genet for enzymerne

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

er mutationsanalyser blevet den foretrukne diagnostiske metode. Hertil giver mutationsanalyse mulighed for påvisning af heterogenisitet og prænatal diagnose.

For de tre sygdomme er der ved talrige undersøgelser dokumenteret allelisk heterogenisitet i europæiske og asiatiske befolkninger. En sådan heterogenisitet med relativ høj frekvens af nye eller unikke mutationer skaber en hindring for generel populationscreening. På den anden side har en isoleret population ofte et mere begrænset antal eller samme mutation(er), sådan som det er vist på Færøerne, dvs. at man har mulighed for at kortlægge bærerfrekvens og vurdere, om der er indikationen for en generel screening af nyfødte.

Den høje incidens er da også baggrunden for, at alle nyfødte børn på Færøerne i dag screenes for KTD, og herudover kan alle nyfødte børn – færøske og danske – efter ønske screenes for HSD ved tandemmassespektometri. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at der ved screening kan være falsk positive og falsk negative resultater, så selv om screening har givet et negativt resultat, skal man ved klinisk mistanke supplere med en mutationsanalyse.

For det pædiatriske virke på Færøerne er det vigtigt dels at kende disse sygdomme, bl.a. kan kendskab være livsreddende i visse situationer [11], dels vigtigt med tværfaglig samarbejde mellem pædiater og klinisk genetiker mhp. undersøgelse, behandling og rådgivning af børnene med disse metaboliske sygdomme og børnenes familier.

Korrespondance: *Niels H. Rasmussen*, Børneafdelingen, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: [niras@gentoftehosp.kbhamt.dk](mailto:niras@gentoftehosp.kbhamt.dk)

Antaget: 27. maj 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- West JF. Færøerne. En nation og den historie. København: Gyldendalske boghandel, Nordisk Forlag A/S, 1974:14-7.
- Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization af glycogen storage sygdom type III. *Curr Mol Med* 2002;2:167-75.
- Parvari R, Moses S, Shen JJ et al. A single deletion in 3-prime coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage syndrom type IIIA in population of North Africa Jewish children. *Europ J Hum Gent* 1997; 5:266-70.
- Moe PJ, Garatun-Tjeldstø E, Garatun-Tjeldstø O et al. Glycogen storage disease in Norway. *Acta Pædiat Scand* 1972;61:536-43.
- Cohn J, Wang P, Hauge M et al. Amylo-1,6-glucosidase defekt (glycogenosis type III) in Faroe Islands. *Hum Hered* 1975;25:115-26.
- Santer R, Kinner M, Steuerwald U et al: Molecular genetic basis ad prevalence of glycogen storage disease type IIIA in Faroe Islands. *Eur J Hum Genet* 2001;9:388-91.
- Lambonwah A-M, 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.
- Ganapathy ME, Huang W, Rajan DP et al.  $\beta$ -Lactam antibiotics as substrates for OCTN2, an organic cation / carnitine transporter. *J Biol Chem* 2000;275: 1699-707.
- Koizumi A, Nozaki JI, Ohura T et al. Genetic epidemiology of carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999;8:2247-54.
- Christensen E, Holm J, Hansen SH et al. Sudden infant death following pivampicillin treatment in a patient with carnitine transporter deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000;23(suppl 1):117.
- Osá E, Simonsen H. Karnitintransportørdefekt hos to færøske børn. *Ugeskr Læger* 2004;166:4612-3.
- Yang X, Aoki Y, Li X et al. Structure of human holocarboxylase synthetase gene and mutation spectrum of holocarboxylase synthetase deficiency. *Hum Genet* 2001;109:526-34.
- Schwartz M, Sørensen N, Brandt NJ et al. High incidens af cystic fibrosis on the Faroe Islands: a molecular ad genealogical study. *Hum Genet* 1995;95: 703-6.
- Steig B, Juijn JA, Bull LN et al. Recurrent familiær intrahepatisk kolestase på Færøerne. *Ugeskr Læger* 1999;161:4871-4.