

Fréttir af frændum – sjúkdómurinn CTD í Færeyjum

Kristín Hafsteinsdóttir
lífeindafræðingur
starfar á Klíniskri lífefnafræðideild
Rannsóknarsviðs
Landspítalans /
Hringbraut.

kristha@landspitali.is

Hulda Snorradóttir
lífeindafræðingur
starfar á Klíniskri lífefnafræðideild
Rannsóknarsviðs
Landspítalans /
Hringbraut.

huldasno@landspitali.is

Elin Rasmussen
lífeindafræðingur
starfar á Sýklafræðideild
Landssjúkrahússins,
Þórshöfn, Færeyjum.

elin-ras@post.olivant.fo

Færeyjar og Ísland byggðust á svipuðum tíma og á svipaðan hátt. Hungursneyð og farsóttir dundu yfir Íslendinga með jöfnu millibili og var talið að landið bæri um það bil 50 þúsund íbúa. Í Færeyjum var minna um slíkar búsifjar en einhvern tíma á síðustu 1000 árum komu fram stökkbreytingar á litningum hjá fjölskyldum í Færeyjum sem nú er verið að rannsaka.

Sjúkdómar sem finnast e.t.v. í einum af hverjum 100 þúsund íbúum í öðrum löndum hafa náð að liggja í ættum í Færeyjum svo að algengi þeirra er með ólíkindum. Þar á meðal eru sjúkdómar eins og t.d. slímseigjusjúkdómur, sjúkdómar vegna stökkbreytinga á SUCLA2 geni (stundum kallaðir Færeyjaveikin), efnaskiptasjúkdómurinn Holocarboxylase Synthetase Deficiency (HLCSD) og Carnitine Transporter Deficiency (CTD). CTD er A-litnings vijkandi erfðagalli sem veldur röskun á fituefnaskiptum vegna stökkbreytingar á SLC22A5 geni og einkennist m.a. af of lágu karnitíni í líkamanum [1].

Árið 1995 var 4ra mánaða barn lagt inn á Landssjúkrahúsið (LSH) í Þórshöfn vegna mikilla uppkasta. Við nánari skoðun komu fleiri sjúkdómseinkenni í ljós s.s. vöðvaslappleiki, lifrarstækkun og lágur blóðsykur. Barninu elnaði sóttin eftir komu á sjúkrahúsið og lést þar. Starfandi barnalæknir við LSH, Ulrike Steuerwald, lagði sig fram um að finna ástæðu fyrir dauða barnsins. Hún fékk að lokum staðfest að um hafi verið að ræða arfgenga sjúkdóminn CTD [2].

Í janúar 2007 barst bréf til „heilsumálaráðsins“ í Færeyjum frá nokkrum læknum

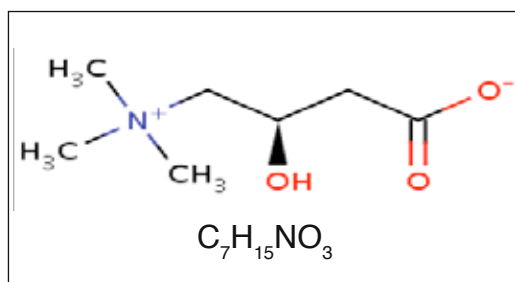
á LSH í Þórshöfn um að tekin yrði upp nýburaskimun í Færeyjum fyrir 7 sjúkdómum vegna erfðagalla, CTD var einn þeirra. Tilagan lenti í nefndum og það var ekki fyrr en árið 2009 að dönsk heilbrigðisyfirvöld gáfu út fyrirskipun um að skylt væri að skima fyrir CTD hjá öllum nýburum í Færeyjum. Á fundi í danska heilbrigðismálaráðuneytinu 28. ágúst sama ár var ákveðið að bjóða öllum Færeyingum upp á skimun fyrir CTD [2]. Þá hafði margt gerst sem betur hefði mátt fara í tengslum við CTD í Færeyjum.

Árið 2007 birtist grein í tímaritinu Journal of Inherited Metabolic Disease eftir Lund et al. en í þeirri grein er greint frá rannsókn sem hafði verið gerð til þess að komast að niðurstöðu um hvort þörf væri á nýburaskimun fyrir CTD í Færeyjum. Allir sjúklingar sem höfðu verið greindir með CTD síðan 1995 voru með í rannsókninni. Í greininni er getið um 11 sjúklinga úr 5 fjölskyldum sem greindust með CTD. Sjúkdómseinkenni þessara einstaklinga voru misjöfn, sumir voru einkennalausir, aðrir veikari og hafði sjúkdómurinn dregið nokkra til dauða. Greinarhöfundar drógu þá ályktun að hlutfall arfbera sjúkdómsins í Færeyjum væri um 1:18 og leiddu þar með að því líkur að enn væri þar að finna nokkra ógreinda einstaklinga [1].

Karnitín og karnitínferja

Efnafræðilegt heiti karnitíns er 3-carboxy-2-hydroxy-N,N,N-trimethyl-1-propanaminium hydroxide, sjá mynd 1. Það er algengt efni í náttúrunni en það var fyrst einangrað og greint í kjöti árið 1905 en þaðan er nafn þess dregið (carnis/caro (lat.) = kjöt). Mikilvægi karnitíns varð hins vegar ekki ljóst fyrr en upp úr 1950, þá í tengslum við rannsóknir á mjölmaðki (Tenebrio molitor). Það varð fyrst þekkt undir flokkuninni vítamín Bt þar sem t-ið stendur fyrir tegundaheiti mjölmaðksins.

Karnitín er stereoísómer, L- og D-karnitín, en það er aðeins L-karnitín sem er virkt, D-karnitín er óvirk spegilmynd þess. Karnitín er fjörgilt ammóníumsamband með OH hópi og er því vatnssækið og er myndað úr amínósýrunum lysíni og methioníni í lifur og nýr-



Mynd 1. Byggingarformúla L-karnitíns.

Lykilord:
Karnitín, karnitínskortur,
karnitínferja, Carnitine
Transporter Deficiency.

um. Auk þeirra eru C vítamín, járn og vítamínin B1, B3 og B6 nauðsynleg við myndun karnítíns í líkamanum. Eitt af mörgum hlutverkum karnítíns er að ferja langa acýl-hópa fitusýra úr umfrymi inn í hvatbera til β -oxunar en fitusýrur komast ekki inn í hvatberana nema með bindingu við karnítín.

Þar sem karnítín er með alkóhólhóp og inniheldur köfnunarefni er það vatnsleysanlegt og skilst hratt út úr líkamanum. Helmingunartími þess er talinn vera um 17 klukkustundir þannig að líkaminn þarf stöðugt að framleiða eða fá til sín nýtt karnítín úr fæðunni. Eðlilegur einstaklingur fær um það bil 75% af karnítínþörf sinni úr fæðunni og framleiðir hin 25% úr próteinum í fæðunni. Mest er af karnítíni í lamba- og nautakjöti ásamt mjólkurvörum en lítið sem ekkert í ávöxtum og grænmeti [3]. Þéttni karnítíns í vöðvafrumum dýra og manna er 20-50 sinnum meiri en í plasmanu og því þarf einhver virk „ferja“ að sjá um flutning þess inn í frumurnar. Þessi ferja er kölluð carnitine transporter eða karnítínferja og er í frumuhimnum. Annað hlutverk þessarar karnítínferju er að sjá um endurupptöku karnítíns úr frumþvagi (primary urine) [4].

Sjúkdómurinn CTD

Eins og áður segir er þéttni karnítíns mest í vöðvafrumum en verður ekki auðveldlega mæld í þeim heldur er stuðst við mælingar á karnítíni í blóði til greiningar á sjúkdómnum en lágt karnítínigildi í blóði getur bent til CTD. Arfberar mælast með lægra karnítínigildi en þeir sem hafa ekki þennan litningagalla þar eð karnítínferjuflutningurinn er aðeins um helmingur af eðlilegri starfssemi [5] en einungis þeir sem erfa þennan galla frá báðum foreldrum fá sjúkdóminn.

Skortur á karnítínferju vegna stökkbreytinga í SLC22A5 geni verður til þess að flutningur karnítíns inn í vöðvafrumur er verulega skertur og sama er að segja um endurupptöku karnítíns úr frumþvagi nýrnanna.

Einstaklingar með CTD hafa eitthvað af virkum karnítínferjum og geta því nýtt karnítín ef þeim er gefið meira en nóg af því. Meðferð við sjúkdómnum er þess vegna fólgin í því að viðhalda hárrí þéttni karnítíns í blóði með ofurskömmtum af karnítíni svo að eitthvað af því komist inn í vöðvafrumurnar. Til þess að halda þéttinni svo hárrí þarf sjúklingur að taka inn karnítín að minnsta kosti 4 sinnum á sólarhring. Algeng inngjöf er 100 - 200 mg/kg á dag. Um eitt og hálf ár tekur að fylla vöðvafrumurnar af karnítíni og þá fyrst finnur sjúklingurinn verulegan mun á sér [6].

Þar sem CTD er orðinn þekktur sjúkdómur í Færeyjum hafa læknar CTD í huga ef ung börn eru lögð inn á sjúkrahús vegna uppkasta enda var sjúkdómurinn talinn koma fram hjá ungum börnum. Í mildari tilfellum sjúkdómsins geta einkennin hins vegar komið fram síðar á ævinni. Hjá unglingum og ungu fólki er birtingarmynd sjúkdómsins stöðug þreyta, sársauki í vöðvum og vöðvarýrnun. Nái einstaklingar með þennan erfðagalla full-orðinsaldri án alvarlegra einkenna getur sjúkdómurinn

hellst yfir þá í kjölfar föstu eða veirusýkingar. Í verstu tilfellum geta sjúklingar orðið bráðkvaddir [1].

Haustið 2008 fluttist tvítugur piltur frá Sandey í Færeyjum til Kaupmannahafnar og fékk inni á stúdentagarði þar. Hann var alltaf þreyttur og illa vinnufær og hafði gengið milli lækna í mörg ár án þess að fá sjúkdómsgreiningu. Í Kaupmannahöfn fékk hann karnítín-mælingu. Karnítín í blóði hans mældist 3 $\mu\text{mol/L}$ en viðmiðunarmörk eru 24 - 64 $\mu\text{mol/L}$. Ákveðið var að pilturinn skyldi fara á karnítínmeðferð en tveimur dögum áður en meðferðin skyldi hafin kom bróðir hans að honum látum. Bræðurnir höfðu alla tíð haft sömu sjúkdómseinkenni og kom nú í ljós að bróðirinn sem eftir lifði var með CTD. Systir þeirra bræðra hafði látist 9 árum áður eftir röð hjartastoppa. Rannsókn á lífsýnum frá henni staðfesti að hún hafði einnig verið með CTD. Sorg og reiði föður þeirra systkina varð ekki hamin þegar hann komst að því að banamein uppkominna barna hans hafði verið þekkt dánarorsök í Færeyjum í 15 ár og að jafn einföld meðferð og karnítíninntaka gæti tryggt sjúklingunum eðlilegt líf [2]. Hann gerði örlög barna sinna kunn með skrifum í fjölmiðla og krafðist skýringa á hegðun heilbrigðisyfirvalda í sambandi við CTD sjúkdóminn [7].

Síðla sumars 2009 greindust tvær uppkomnar systur frá Sandey með CTD og áttu að fá karnítínmeðferð. En áður en af henni varð eða 2. ágúst dó önnur systirin skyndilega. Hún reyndist vera með hjartastækkun. Systirin sem eftir lifði var þá strax lögð inn á LSH í Þórshöfn, var sett í karnítínmeðferð og fór heim skömmu síðar.

Tekist á við vandann

Nú læddist kvíði að færeysku þjóðinni. Fullorðið fólk var að deyja vegna efnaskiptagalla sem vitað var að gekk í erfðir. Heilbrigðisyfirvöld gátu ekki velt málunum fyrir sér lengur og 28. ágúst 2009 var ákveðið að skima skyldi hvert einasta mannsbarn í Færeyjum fyrir CTD [2].

Biðsalur rannsóknarstofunnar á Landssjúkrahúsinu fylltist þegar þúsundir Færeyinga streymdu að með Sandeyinga í fararbroddi. Í júní 2010 var búið að rannsaka 23.000 manns í Færeyjum og höfðu fundist alls 93 með CTD þar af eru 6 látnir einstaklingar. Margir höfðu engin einkenni og höfðu ekki orðið fyrir neinum skaða [6]. Einnig er verið að leita uppi blóðþerripappírssýni sem voru send til Danmerkur allt frá árinu 1986 með það fyrir augum að finna nýbura sem fæddust með erfðagalla sem nú er skimað fyrir en var ekki gert á þessu tímabili.

Þess má geta að í fyrstu var óskað eftir því að fólk kæmi fastandi í sýnatöku. Fasta er einmitt mjög hættuleg fyrir sjúklinga með CTD þar sem verið getur að viðkomandi hafi lágt karnítín fyrir og sýnatakan er framkvæmd seinni hluta dags. Óskum um föstu fyrir sýnatökuna hefur því verið hætt í Færeyjum.

Þar sem ekki eru aðstæður til þess að framkvæma karnítín-mælingar í Færeyjum eru sýnin send utan til mælinga. Í fyrstu voru þau send til Ríkissjúkrahússins í Kaupmannahöfn en þar var styrkur þess mældur í plasma. Sú mæling er kostnaðarsöm og var brugðið á það ráð að



Höfnin í Nólsoy gegnt Þórshöfn í Færeyjum.

senda sýni á þerripappír til Screening-Labor í Hannover. Svörin eru send beint til sjúklinganna. Gallinn á þessari tilhögun er sá að viðmiðunargildi mælinganna á þessum tveimur stöðum eru ólík svo erfitt getur reynst að útskýra niðurstöðurnar. Mælist karnítín undir viðmiðunarmörkum er viðkomandi kallaður inn á LSH í Þórshöfn og lagður inn til frekari rannsókna, þ.e. sýni sent í stökkbreytingaleit á SLC22A5 geni, og karnítínmeðferð hefst strax.

Lokaorð

Nýburaskimun fyrir CTD hófst á Íslandi 1. janúar 2008 og er gerð á Erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítalans (ESD). Skimunin er gerð með raðmassagreini.

Ein íslensk kona hefur greinst með CTD en hún greindist vegna þess að lágt frítt karnítín mældist hjá nýfæddu barni hennar. Engin skimun er áætluð fyrir full-orðna Íslendinga þar sem CTD er ekki þekkt dánarorsök hér á landi.

Karnítínmælingar eru gerðar hjá Færeyingum sem eru búsettir hér. Afkomendur Færeyinga fá líka mælingu ef þeir óska þess. Sýnin eru ýmist blóðþerripappírssýni úr eyrnasnepli/fingri eða EDTA blóð sem sett er á þerripappír á ESD.

Ulrike Steuerwald barnalæknir hefur sett fram þá kenningu að CTD hafi lengi verið ættgengur kvilli í Færeyjum en að fæðuvenjur Færeyinga hafi orðið til þess að fólk lifði lengi þrátt fyrir sjúkdóminn. Nægur matur var þar á borðum og máltíðir margar með stuttu millibili.

Rautt kjöt s.s. kjöt af sauðfé og grindhval ásamt mjólkurvörum eru einmitt rík af karnítíni. Með breyttum matarvenjum hafi sjúkdómurinn lagst verr á þá sem fæddir eru með CTD [6].

Heimildir

1. Lund A, Joensen F, Hougaard D, Jensen L, Christensen E, Christensen M, Nørgaard-Petersen B, Schwartz M, Skovby F. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(3): 341-49.
2. Aksel V. Johannesen landstýrismaður. Heilsumálaráðið 11. janúar 2010, fyrirsurning nr. 58/2009 eftir § 52a í tingskipanini um ráðgeving í sambandi við CTD frá Kára P. Højgaard, lögtingsmanni. <http://www.logting.fo/files/casewrittenquestion/100/058.09%20Svar%20f.A.V.Johannesen%20-%20t.K.P.Hojgaard-CTD-radgeving.pdf>.
3. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MDP, Garrett Q. Role of Carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7:30. Published 2010 Apr 16. doi:10.1186/1743-7075-7-30.
4. Das A, Steuerwald U, Illsinger S. Inborn Errors of Energy Metabolism Associated with Myopathies. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:340849. Published online 2010 May 26. doi: 10.1155/2010/340849.
5. Lund AM, Steuerwald U, Joensen F, á Steig B. Information on CTD (Carnitine Transporter Deficiency). Heimasíða Heilsumálaráðsins í Færeyjum. <http://www.hmr.fo/get.file?ID=4580>.
6. Samtal Elinar Rasmussen og Ulrike Steuerwald um CTD.
7. John Jensen. Karnítín - Carnítín Transportör Defekt. Sjúkdómurinn sem leiðir til dauða, sorgin og söknuðurinn. <http://www.johndk.dk/24034240>.