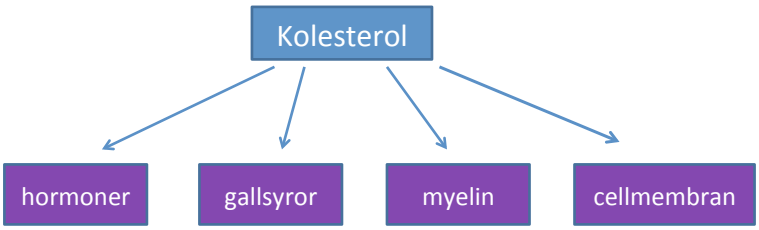
Molekylära mekanismer för enzymatisk aktivering

Kliniska fall
Maria Halldin
Barnläkare
Akademiska Barnsjukhuset

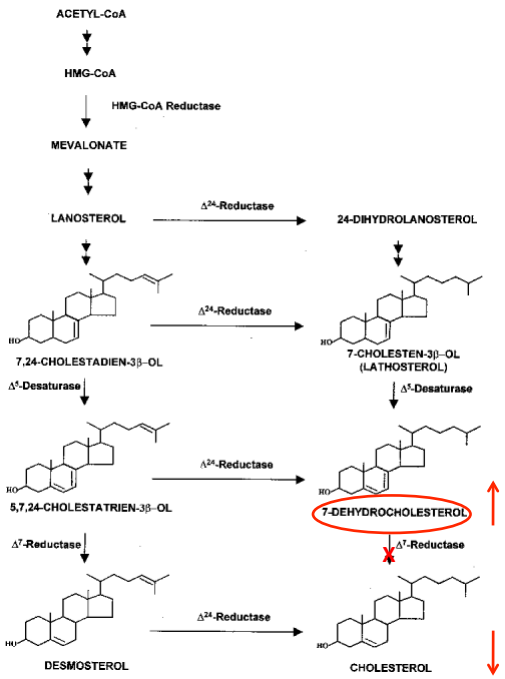
Smith-Lemli-Opitz syndrom (SLO)

- Nedsatt förmåga att bilda kolesterol
- Kolesterol bildas normalt i kroppens alla celler



SLO

- Sjukdomen orsakas av brist på enzymet
  - 7-dehydrokolesterol-7-reduktas
- Enzymbristen leder till en
  - ansamling av 7- och 8-dehydrokolesterol
  - och brist på kolesterol
- 7- och 8-dehydrokolesterol kan bara delvis ersätta kolesterol. Möjligen är dessa metaboliter även toxiska.



Symptom

- Stor fenotypisk variation
- Missbildningar
  - Huvud/ansikte
  - Fingrar/tår
  - Inre organ; Njurar, Magtarmkanal, Genitala (pojkar)
- Binjuresvikt
- Utvecklingsförsening (ofta uttalad)
- Beteendestörningar
- Uppfödningsproblem – kräkningsbenägna
- Rörelsehinder
- Tillväxtrubbning – pubertetsstörningar (hormonell brist)
- Nedsatt hörsel och syn (katarakt)
- Ljuskänslighet

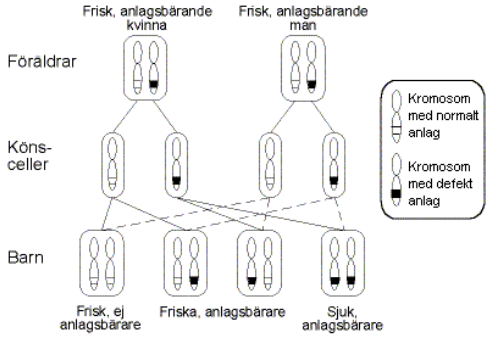
- Huvud- och ansiktsavvikelser
  - Mikrocefali (litet huvud)
  - Mikrognati (liten haka)
  - Anteverterade näsvingar
  - Ptos (hängande ögonlock)
  - Läpp-käk-gomspalt

polydaktyli

syndaktyli

Oklar könstillhörighet

- Recessivt ärftlig



Figur: Autosomal recessiv nedärvning

- Sjukdomsförekomsten (vanligheten) okänd

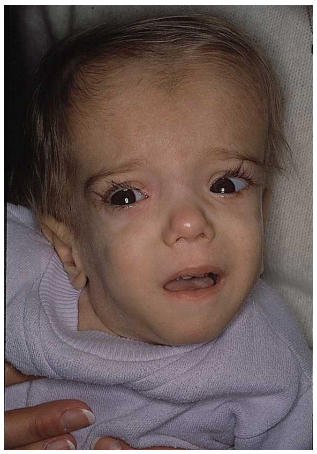
Diagnostik

- 7- och 8-dehydrokolesterol (ökade nivåer)
- Kolesterol (sänkta nivåer)
- Genetisk konfirmation
- Fosterdiagnostik möjlig

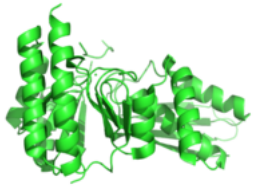
Behandling

- Tillföra kolesterol och gallsyror (obs! Kolesterolet når ej hjärnan! Går ej över BBB)
- Kolesterolsynteshämmare - statiner (mildare fall) (Obs! Risken för ev ytterligare kolesterolbrist!)
- Kortison (vid stresstillstånd t ex op)
- Akut: Frusen plasma (LDL-kolesterol)
- Solskyddskrämer för huden
- Riktad behandling till sviktande/missbildade organ t ex hjärtop

Hyper-IgD Mevalonataciduri



Medfödda auto-inflammatorisk sjukdomar

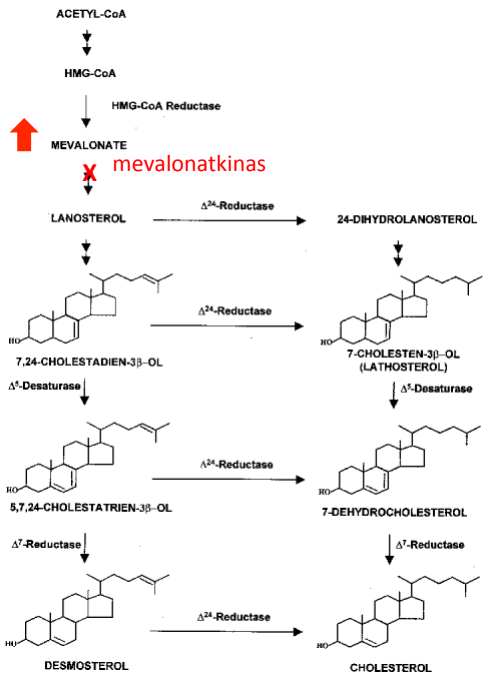


Hyper-IgD

- Återkommande feberepisoder om 4-6 dagar
- Ofta svullna halskörtlar
- Magont
- Diarré
- Huvudvärk
- Utslag
  - Röda fläckar till upphöjda utslag ibland med inslag av blödning
- Ledvärk

Hyper-IgD

- Debut före 1-års ålder
- Frekvensen av feberepisoderna varierar och man kan ha långa uppehåll
- Genetisk sjukdom med recessiv ärftlighet. Genen kodar för enzymet mevalonatkinas och sitter på kromosom 12
- Huvudfynden vid utredning:
  - Kraftigt förhöjda nivåer av IgD (och ofta även IgA) + ökad utsöndringt av mevalonsyra i urin
  - Kan vara knepigt att ställa diagnos före 2-3 åå



Mevalonataciduri

- Dysmorfa drag
  - Mikrocefali
  - Blå sclerae
  - Stora fontaneller
  - Lågt sittande öron
  - Central katarakt

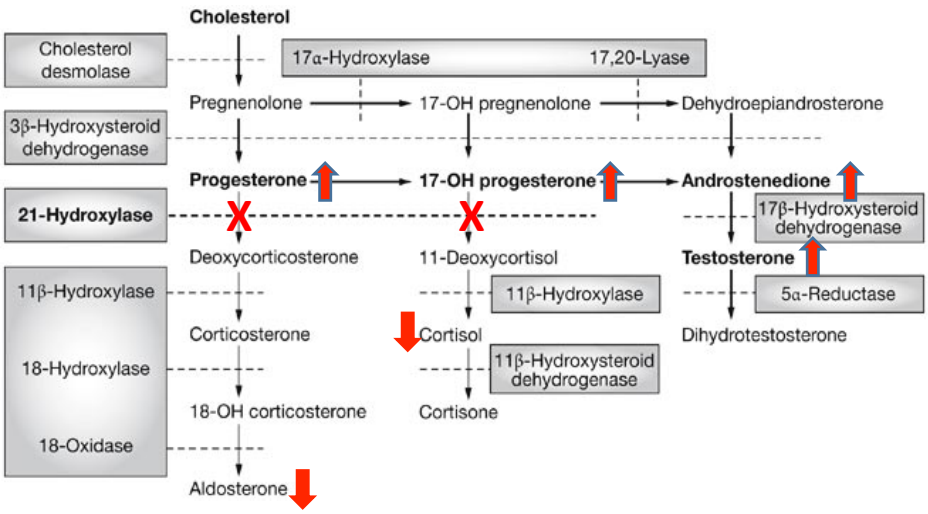
  Svåraste bilden
- Dystrofi
- Progressiv ataxi (neurologiska symptom pga atrofiering av lillhjärnan)
- Utvecklingsförsening
- Retinitis pigmentosa (ögon)
- Lever-mjältförstoring, njurinflammation
- Liknande symptom som vid Hyper-IgD

Behandling

- Finns ingen bra behandling
- Intermittenta steroider
- Statiner
- Anti-inflammatoriska medel
- Ubiquiton-50
- C+E-vitamin

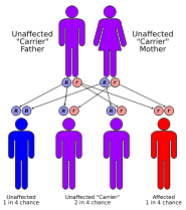
Congenital adrenal hyperplasia CAH (binjureförstoring)

- Binjurebarkshyperplasi
- Drabbar 21-hydroxylaset (CYP 21 A2) i ca 95%
- Mikrosomalt enzym
- Sänkta nivåer av glukokortikoider och mineralkortikoider
- Ökade nivåer av manliga könshormon

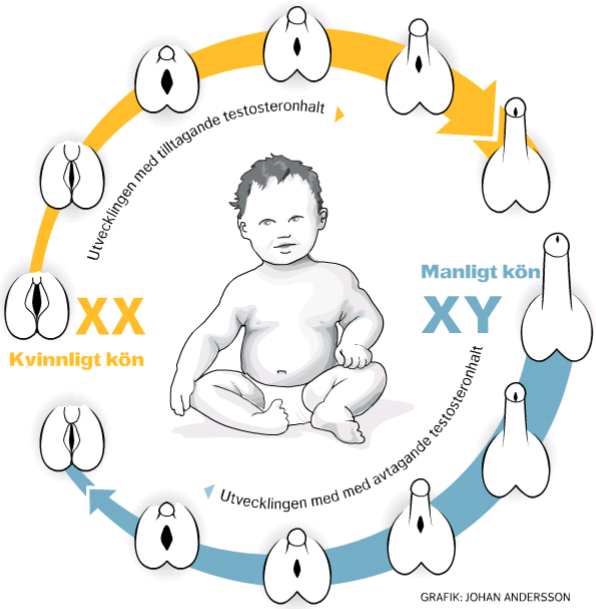


Symptom

- Oklart kön
- Virilisering
- Kräkningar
- Salt- förluster
- Failure – to – thrive
- Död



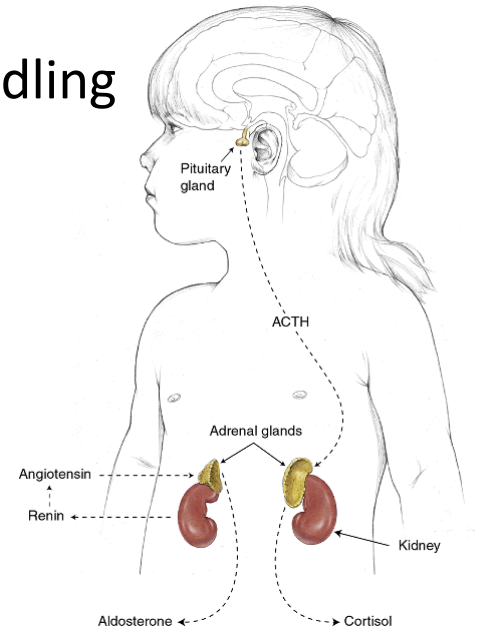
- Recessivt ärftligt
- Upprepningsrisk vid varje graviditet 25 %
- Incidensen 1: 10 000
- Ingår i den neonatala screeningen sedan 1986



From: Gunilla Eldh,Dagens Nyheter, 1 feb 04

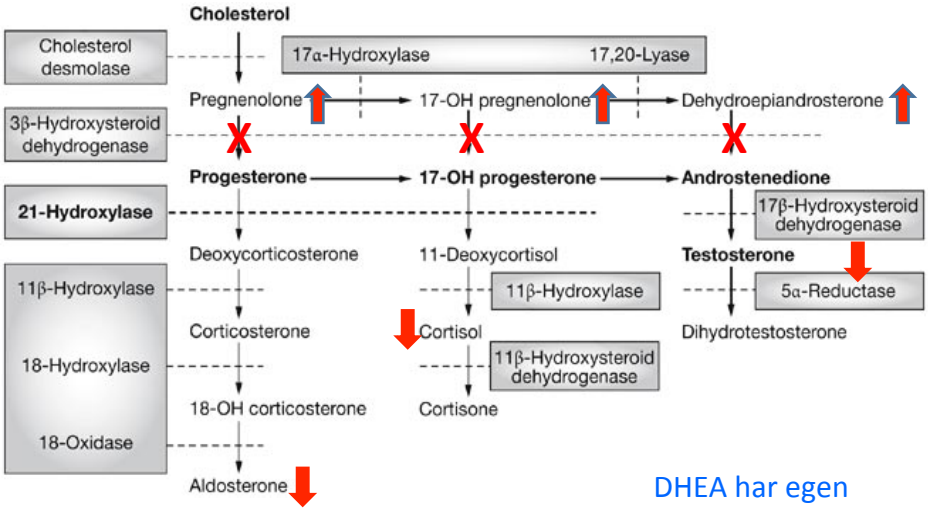
Behandling

- Cortison
- Ev mineralcortison
- Extra salt



3-beta HSD-brist

- 2 kliniska former
- Neonatal debut
  - Oklart kön
    - underviriliserade pojkar (brist på androgener)
    - flickor ofta normal fenotyp, men kan ha förstorad klitoris på basen av direkt androgen effekt av DHEA eller perifer omvandling av DHEA till Testosteron med hjälp av ett perifert 3-beta HSD isoenzym
  - Binjuresvikt med saltförluster
- Senare debut
  - Tidig adrenarche (hudpubertet ex pubishår)
  - Oregelbunden mens, hirsutism hos tonårsflickor

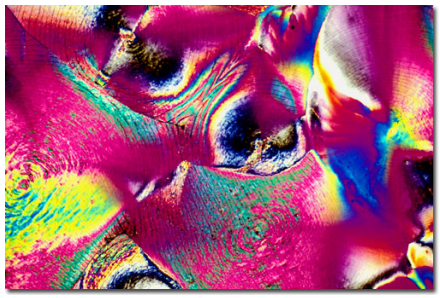


DHEA har egen svag androgen effekt

Behandling

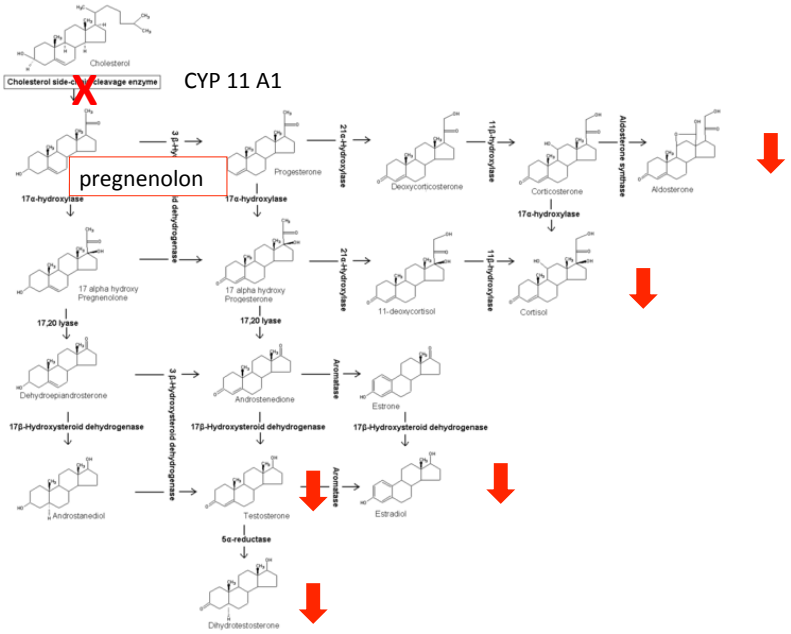
- Cortison
- Mineralcorticoider
- Extra salt

- Könssteroider

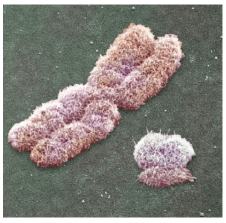


CYP 11 A1 brist

- Ovanligt
- Resulterar i brist på SCCE eller p450 scc
- Bristande omvandling av kolesterol till pregnenolon
- Få fall beskrivna i världen
- Trodde tidigare att brist på CYP 11 A1 inte var förenligt med graviditet
- Milda mutationer av CYP11A1 har kopplats ihop med isolerad ”familial glucocorticoid deficiency” (FGD).



Symptom

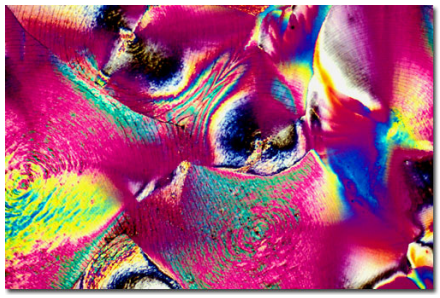


- Sex reversal (XY, female)
- Kongenital Binjuresvikt
  - Liknar congenital lipoidal binjurehyperplasi som beror på defekt på sTAR (transportprotein)
- Prematuritet
- Kortvuxenhet?
- Andra symptom?? För få pat än beskrivna

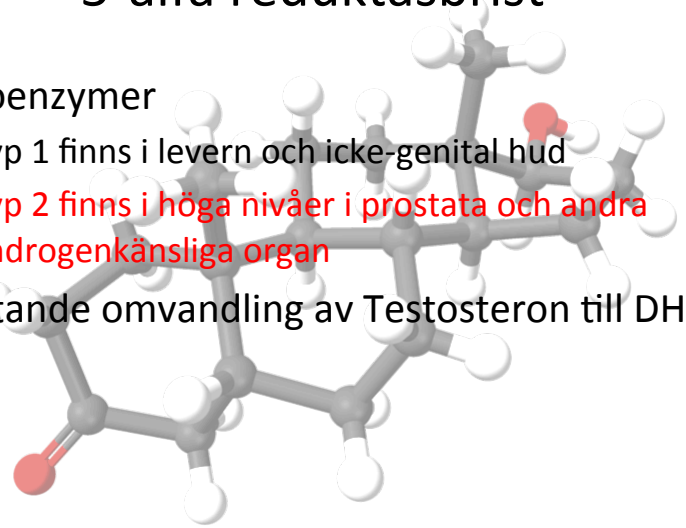
Behandling

- Cortison
- Mineralcorticoider
- Extra salt

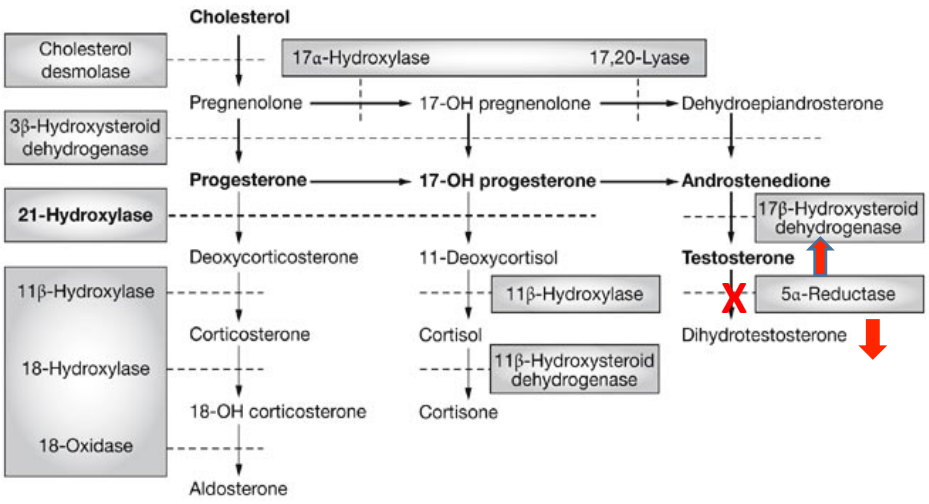
- Könssteroider



5-alfa reduktasbrist



- 2 isoenzymer
  - Typ 1 finns i levern och icke-genital hud
  - Typ 2 finns i höga nivåer i prostata och andra androgenkänsliga organ
- Bristande omvandling av Testosteron till DHT

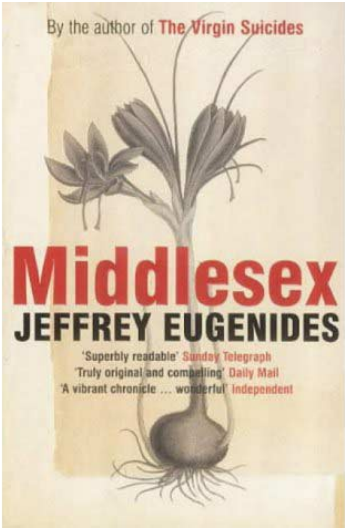


Symptomen (typ 2 brist)

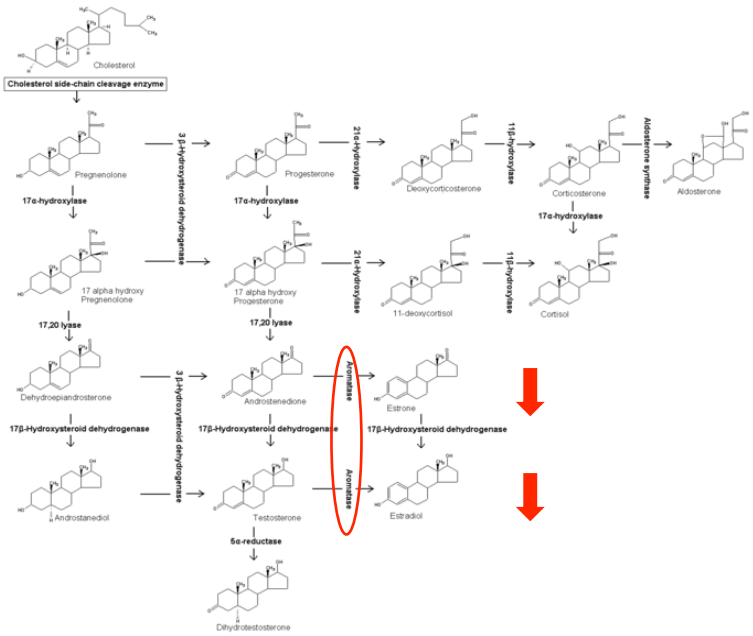
- Stor fenotypisk variation
  - Normal manlig utveckling men bristande fertilitet
  - XY, female (möjligen lätt klitorisförstoring)
    - Saknar inre kvinnliga organ
    - Testiklarna intakta, men ligger ofta intraabdominellt (i bukhålan)
- I puberteten får man en virilisering med tillväxt av testiklarna hos XY, female.
- Ingen brösttillväxt

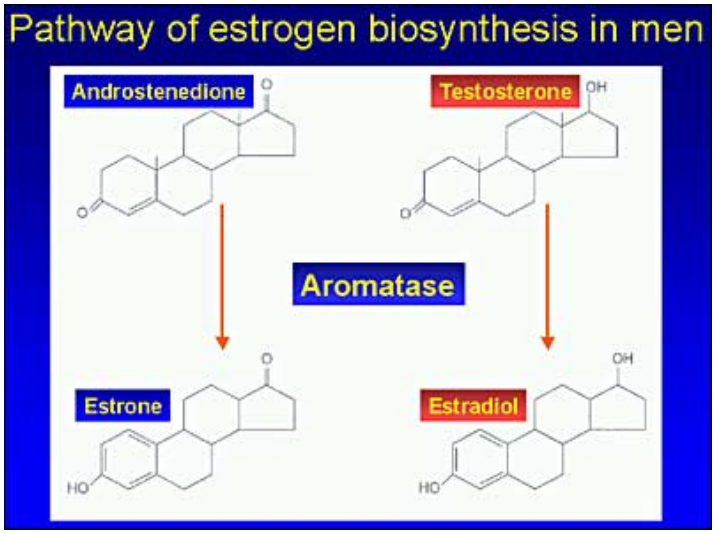
Behandling

- Psykologisk utredning för könsval
  - Ungefär 60 % väljer manligt kön
- Om val att fortsätta som flicka
  - operativt avlägsnande av testiklar
  - pubertetsinduktion
- Om val att fortsätta som man
  - Operativt avlägsnande av testiklar om de ligger intraabdominellt (ca-risk)
    - Substitutionsbehandling med könssteroider



Aromatasbrist (CYP 19A1)





Aromatasbrist

- Män
  - Extrem långvuxenhet (Slutar inte växa)
  - Skelettskörhet (osteoporos)
- Kvinnor
  - Pubertetsstörning
  - Primär amenorré (ej fått mens)
  - Multicystiska ovarier
  - Klitorishypertorfi (ambiguous genitalia)
- Gravida kvinnor
  - Aromatas är ett viktigt placentärt hormon. Brist under graviditeten leder till överggående hyperandrogenism (virilisering) hos modern
  - Fostret skyddas inte från placentär-androgener utan viriliseras. Ett flickfoster uppvisar tydlig maskulinisering med sammansmälta labia och klitorisförstoring

Aromatashämmare i kliniken

- Bröstcancerbehandling
- Äggstockscancer
- Endometrios
- Extrem kortvuxenhet
- För tidig pubertet
- Gynekomasti

CYP 27 B1 (1-α-hydroxylas)

- Bristande förmåga att aktivera $25OHD_3$ i 1-α-ställning ($1\alpha,25(OH)_2D_3$)
- Denna reaktion
  - sker i njuren
  - är förutsättningen för att D-vitamin ska vara biologiskt aktivt

Vitamin D vävnads-aktivering

Levern

- 25-hydroxylering
  - Mitokondrien
  - Mikrosomen
  - CYP 27A1
  - ?

Njuren

- 1α-hydroxylering
  - Mitokondrien
  - CYP 27B1

Njuren

- 24-hydroxylering
  - Mikrosomen
  - CYP 24A1

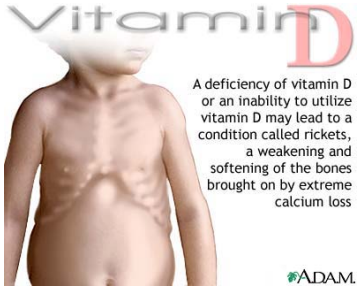
CYP 27A1 även involverad i gallsyrasyntes

Symptom

- D-vitamin är ett hormon
- Reglerar Calcium – fosfat balansen
- Aktiveras av solen
- D-vitaminer transporteras i serum bundet till *vitamin D-binding protein* (DBP)
- Verkar via vitamin D-receptorn (VDR) som är en nukleoidreceptor.
  - Vitamin D-receptorer finns i praktiskt taget alla celler och kan påverka en rad funktioner inklusive celldelning och celldifferentiering.
  - Det finns individuella skillnader i VDR och DBP som kan spela en viktig roll i uppkomsten och behandlingseffekten av en rad sjukdomar
    - vissa cancerformer
    - och autoimmuna sjukdomar.
    - olikheter i VDR-genen har också kopplats till både ökad och minskad motståndskraft mot infektioner, såsom tuberkulos, lepra och HIV.

Symptom D-vitamin brist

- Nedsatt skelettmineralisering med osteomalaci
  - Ökad frakturrisk
- Rachit
  - Kortvuxenhet
  - Skelettdeformitet
  - Skelettsmärtor
- Muskelsvaghet
- Kalkbrist
- Påverkan på immunssystemet?
- Nedstämdhet?



Tankning av D-vitamin