

Kolesterolsyntesedefekter

Bakgrunn

Kolesterol er mest kjent som risikofaktor for utvikling av hjertekarsykdommer. Men kolesterol har mange viktige funksjoner. Det er et viktig molekyl for fosterutviklingen. Kolesterol er også en viktig bestanddel av cellemembraner, myelin og lipoproteiner. Kolesterol er en bestanddel av gallen og er også forstadium for syntese av gallesyrer. Også steroidhormoner syntetiseres fra kolesterol. Vitamin D kan dannes i huden fra et forstadium til kolesterol. Kolesterol dannes i cellene fra acetyl-CoA via mange reaksjoner katalysert av enzymer. Det er mange defekter i kolesterolsyntesen pga. mutasjoner i genene som koder for disse enzymene. Typiske symptomer for de fleste er misdannelser og mental retardasjon. Både indre organer, skjelett og hud kan også være affisert.

Mevalonat kinasedefekt skyldes svikt i et tidlig stadium i syntesen, og defekten påvirker ikke bare syntesen av kolesterol, men også av mange andre isoprenoidstoffer. Sykdommen arves med autosomal recessiv arvegang og skyldes mutasjoner i genet *MVK*. Tilstanden klassifiseres som en autoinflammatorisk metabolsk sykdom, fordi pasientene har gjentatte episoder med feber og inflammasjon med magesmerter, leddsmerter, lymfadenopati og utslett. Noen pasienter har i tillegg medfødte misdannelser, dysmorphe trekk, hepatosplenomegali og forsinket utvikling. Det er et kontinuerlig spektrum av alvorlighetsgrad av symptomer fra hyper IgD og periodisk febersyndrom til den meste alvorlige formen, klassisk mevalonsyreuri, med høy risiko for tidlig død. Det finnes ingen kurativ behandling, men medikamenter med effekt på inflammasjon, som Anakinra, kan forsøkes (av spesialist). Pasienter med hyper IgD og periodisk febersyndrom blir ofte bedre med alderen.

Smith-Lemli-Opitz syndrom skyldes en svikt i omdannelsen fra 7-dehydrokolesterol til kolesterol. Reaksjonen katalyseres av enzymet 7-dehydrokolesterol reductase. Defekten arves med autosomal recessiv arvegang og skyldes mutasjoner i genet *DHCR7*. Nesten alle pasientene har syndaktyli av 2. og 3. tå. Pasientene har varierende grader av misdannelser, vekstretardasjon, dysmorphe trekk og mental retardasjon, fra store misdannelser som ikke er forenlig med liv til lett mental retardasjon og syndaktyli. Misdannelser kan ramme f.eks. hjerne, øyne (ptose, katarakt), hjerte, lunger, magetarm-kanal, nyrer og genitalia. Mange er sensitive for sollys. Ulike behandlinger, f.eks. tilførsel av kolesterol, forsøkes ved denne tilstanden, men det finnes ingen effektiv behandling. Symptomatisk behandling er derfor viktig.

Desmosterolose skyldes en annen defekt i kolesterolsyntesen som også gir misdannelser og forsinket utvikling. Årsaken er defekt funksjon av enzymet sterol-delta24 reductase pga. mutasjoner i genet *DHCR24*. Også denne sykdommen arves autosomalt recessivt.

Det finnes også flere andre, sjeldne defekter i kolesterolsyntesen.

Diagnostikk

Ved analyse av organiske syrer i urin ser vi mevalonsyre ved mevalonat kinasedefekt. Ved klassisk form er utskillelsen høy og diagnosen lett å stille. Ved hyper IgD og periodisk febersyndrom kan utskillelsen kun være meget lett økt og lettest å påvise i prøve tatt ved feber. Noen, men ikke alle pasienter, har økt IgD. Ved sterk klinisk mistanke om hyper IgD og periodisk febersyndrom, er det indisert å måle enzymaktivitet og/eller gjøre mutasjonsanalyse til tross for normale funn ved analyse av organiske syrer.

Pasienter med Smith-Lemli-Opitz syndrom har nesten alltid økte nivåer av 7-dehydrokolesterol i serum. Vi måler 7-dehydrokolesterol (og 8-dehydrokolesterol) i serum. Ved analysen kan også desmosterol vurderes. En feilkilde er at visse medikamenter som haloperidol, kan gi forhøyet konsentrasjon av 7-dehydrokolesterol. Pasientene har kolesterolverdier i nedre del av referanseområdet eller lavere. Men ved vanlig brukte metoder for å måle kolesterol i medisinsk biokjemiske laboratorier, medbestemmes 7-dehydrokolesterol. Kolesterolverdien kan derfor bli falsk for høy hos disse pasientene. Ved Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, Amsterdam, (www.labgmd.nl) utføres undersøkelse av sterolprofil i fibroblaster som en screening for kolesterolsyntesedefekter.

Kolesterolsyntesedefekter inngår ikke i nyfødtscreeningen i Norge.