

Klinisk blick för blåa öron ledde till rätt diagnos: alkaptonuri



ANETTE ALDENBRATT, distriktsläkare, Mölnlycke vårdcentral, Mölnlycke
KARIN ROSÉN, överläkare, hudmottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Mölnådal
ROBERT EGGERTSEN, professor, distriktsläkare, Mölnlycke vård-

central; institutionen för medicin, avdelningen för samhällsmedicin och folkhälsa, allmänmedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
 robert.eggertsen@vgregion.se

En 44-årig man, som sedan lång tid haft blåaktigt missfärgade ytteröron, sökte vårdcentralen för rygg- och ledbesvär. Besvären var kroniska sedan många år, och tidigare behandling med sjukgymnastik och olika läkemedel hade inte haft särskilt bra effekt. Han hade också allergi med reaktion mot björk, gräs och pålsdjur samt problem med snarkning. För nio år sedan noterades låga gränsvärden för S-B₁₂ och substitution sattes därför in. Dessutom har han haft problem med trötthet, där olika utredningar inte lett till att någon specifik diagnos kunnat sättas.

Mannens ryggbesvär kom från nedre delen av ryggen och ytttrade sig som stelhet, inskränkt rörlighet och värk. Han hade även värk och nedsatt rörlighet i höftleder, knän, fotleder, armbågar och handleder utan tecken på synoviter. En mer omfattande laboratorieutredning för ledbesvären hade utförts men visade normala värden. MR av länd-bröstryggen och sakroiliakaleder visade degenerativt sänkta och lätt dorsalt buktande diskar på samtliga nivåer; sakroiliakalederna var utan anmärkning. Röntgen av knäleder, fotleder och fötter visade inga skelettförändringar.

Mannen berättade att många personer, särskilt barn, under lång tid hade frågat om hans blåaktiga öron och att de noterats men inte diskuterats vidare vid hans många läkarbesök. Öronstatus finns dock tydligt beskrivet vid tre konsultationer på vårdcentralen (2000, 2007 och 2007) samt en gång vid besök hos öron-, näs- och halsläkare efter remiss för snarkning (2009) utan någon särskild kommentar om den blåaktiga missfärgningen. Det har faktiskt aldrig varit någon i sjukvården som funderat mer över eller ställt några ytterligare frågor om dem. Mannen säger också att han sedan barndomen haft problem med mörkbrun missfärgning av underkläder och därför tidigt slutat att använda vita sådana.

Diagnosen alkaptonuri kunde ställas

Vid studier i en dermatologisk atlas såg hans läkare på vårdcentralen (AA) en bild på blåaktiga öron som påminde om



Figur 1. Örat med den vid alkaptonuri typiska missfärgningen.

hennes patient. Bilden visade en patient med alkaptonuri, och efter diskussion med läkare på hudklinik togs test av homogentisinsyra i urin, som gav positivt utfall. Patientens diagnos var alkaptonuri. Diagnosen ställdes med hjälp av status, anamnes och urintest. Undersökningen kan också kompletteras med DNA-diagnostik (Figur 1).

Epidemiologi

Alkaptonuri är en ämnesomsättningssjukdom som ärvs autosomalt recessivt. Båda föräldrarna är således friska bärare av en skadad (muterad) gen. Sjukdomen är mycket ovanlig och beskrevs första gången hos en 67-årig man av den tyske patologen Rudolf Virchow 1866 [1]. Han kallade sjukdomen okronos, som betyder den gula sjukdomen, vilket syftar på det gula pigmentet som ses vid mikroskopisk undersökning. Sir Archibald Garrod, engelsk läkare, kunde 1902 använda alkaptonuri som första exempel på en autosomalt recessiv ämnesomsättningssjukdom [2]. Den ingår i Socialstyrelsens lista på ovanliga diagnoser [3].

Sjukdomen fanns redan i det gamla Egypten, och den är verifierad hos mumien Harwa från 1500 f Kr med hjälp av röntgenologiska och biokemiska metoder [4]. Från senare tid beskrevs en pojke med symtom i form av bläckfärgad urin av Scribonius år 1584 [5].

Förekomsten i Sverige är mycket liten med ett fåtal kända individer, och incidensen beräknas i olika länder vara från 1:250 000 till 1:1 000 000 [6]. Den är något vanligare i exempelvis Slovakien och Dominikanska republiken. Vår patients föräldrar var från olika delar av Polen. Några andra fall hos släktingar till honom är inte kända.

Etiologi och patofysiologi

Sjukdomen beror på brist på homogentisat-1,2-dioxygenas

■ sammanfattat

Vissa sjukdomar kan misstänkas och diagnostiseras redan vid den kliniska undersökningen.

Alkaptonuri kännetecknas bl a av blåaktig missfärgning av ytteröronen.

Paradoxalt nog upptäcks sjukdomen oftast först i

30–40-årsåldern, fast yttre karakteristiska finns tidigare.

Det är ofta andra symtom, tex ledbesvär, som gör att patienter söker sjukvård.

Alkaptonuri är hereditär och har påvisats hos en mumie från faraonisk tid.

»Denna mycket ovanliga sjukdom kan lätt misstänkas och diagnostiseras redan på BVC i och med symtom i form av missfärgade blöjor.«

(HGO), som behövs för att bryta ner homogentisinsyra. Denna syra bildas vid omsättningen av aminosyrorna tyrosin och fenylalanin. Överskott av syran utsöndras i urinen, men smärre mängder stannar kvar i kroppen, och i närvaro av syre sker oxidation till bensokinoner (melaninliknande polymerer) som binds till kollagen och inlagras i bindväven.

Många delar av kroppen kan drabbas, såsom ytteröra, trumhinna, sklera, rygg, stora leder, hjärtklaffar, larynx och muskelsenor. Även bildning av stenar i njurar och prostata har setts. Kollagenet i bindväven blir efter hand inte bara blågråfärgat utan också stelt och skört. Särskilt ytterörat kan bli förtjockat och oregelbundet. Förutom att syran utsöndras i urin finns den också i svett, vilket tillsammans med urin ger den karakteristiska missfärgningen av underkläder. Den aktuella genen är lokaliserad till kromosom 3 och styr bildningen av homogentisat-1,2-dioxygenas. Flera olika mutationer i den aktuella genen har beskrivits, en del familjeunika och en del spridda genom migration [6].

Klinik

Det är oftast ledbesvären som gör att man i 30–40-årsåldern söker sjukvård. Värken och belastningssmärterna från ryggen och de stora lederna ökar gradvis. Det utvecklas degenerativa förändringar och tilltagande stelhet i ryggen. Osteoporos kan uppkomma i ryggens kotor. Sekundär artros, med ibland snabb progress, leder ofta till behov av ledproteser.

Symtom i barndomen är mycket ovanligt, men missfärgning av underkläder och även blöjor ses tidigt och kommer från urin- och svettutsöndring. Blåfärgningen och förtjockningen av ytterörat kommer i 20–30-årsåldern, och även öronvaxet blir mörkare. Uppföljningen bör kompletteras med

undersökning för att diagnostisera eventuell osteoporosutveckling. Kontroller med ultraljud av hjärtat rekommenderas eftersom hjärtklaffar också kan påverkas. Som regel påverkar sjukdomen inte livslängden.

Behandling

Det finns ingen kurativ behandling för sjukdomen. Försök har gjorts med proteinreducerad kost för att minska intaget av tyrosin och fenylalanin. C-vitamin har använts eftersom det anses kunna minska överföringen av homogentisinsyra till depositioner i brosk och ben. Nitisinone, som är en enzymhämmare och som används vid hereditär tyrosinemi, prövas också för att minska mängden homogentisinsyra, men ger en ökning i plasma av tyrosin.

Slutsats

Denna mycket ovanliga sjukdom kan lätt misstänkas och diagnostiseras redan på BVC i och med symtom i form av missfärgade blöjor. Senare kan den typiska bilden med blåaktiga öron och anamnes på missfärgade underkläder leda till snabb diagnos och tidigt insatt fysikalisk behandling för att så långt möjligt förebygga ledbesvär. Tidig upptäckt är värdefull, men undersökningar visar att de flesta patienter får sin diagnos först i vuxen ålder trots att denna mycket gamla sjukdom lätt kan misstänkas redan under första levnadsåret [6].

■ *Potentiella bindningar eller jävförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Virchow R. Ein Fall von allgemeiner Ochronose der Knorpel und Knorpelähnlichen Teile. Virchows Arch. 1866;37:212-9.
2. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. Lancet. 1902;ii:1616-20.
3. Ovanliga diagnoser. Alkaptonuri. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008.
4. Stenn FF, Milgran JW, Lee SL, Weigand RJ, Veis A. Biochemical identification of homogentisic acid pigment in an ochronotic egyptian mummy. Science. 1977; 197:566-8.
5. Gaines JJ Jr. The pathology of alkaptonuric ochronosis. Hum Pathol. 1989;20:40-6.
6. Phornphutkul C, Introne W, Perry M, Bernardini I, Murphey M, Fitzpatrick D, et al. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med. 2002;347:2111-21.

Inget login eller lösenord

Nu kan du söka fritt i Sveriges mest kompletta medicinska kunskapsbank med över 40 000 artiklar <http://ltarkiv.lakartidningen.se/>

Utmanande
saklig

Läkartidningen