

Hur kan man leva utan albumin?

Några fall av analbuminemi väcker patofysiologiska frågor



PER HANSSON, docent, överläkare, Klinisk kemi, enhet för laboriemedicin och vårdhygien, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås
per.y.p.hansson@vgregion.se

ANDREW LYON, PhD, verksamhetschef, Calgary Laboratory Services, Calgary, Kanada

Som läkare ställer man sig ibland frågan hur en person över huvud taget kan leva. Sällan är väl detta så motiverat som när personen helt saknar albumin.

Fallbeskrivning Sverige

En man född 1975 uppsöker 1998 primärvården för hälsokontroll/friskintyg. I samband med rutinprovtagning upptäcks en betydande hyperkolesterolemi (S-kolesterol 10 mmol/l). Som ett led i utredningen av denna tas en serumproteinelfores. Denna visar en komplett analbuminemi, med S-albumin <0,01 g/l (Figur 1). Mannen är nu 32 år och arbetar som IT-systemutvecklare. Han känner sig helt frisk och har aldrig märkt svullnad av benen eller ökad uttrötthet. Han tar inga mediciner av något slag. Han är etnisk svensk; fadern är adopterad så han har inte kontroll på sin biologiska släkt på den sidan. Han ställer sig positiv till en genetisk undersökning, och processen för denna har inletts.

Fallbeskrivning Kanada

Det är lunch i kafeterian på sjukhuset i Saskatoon. En ST-läkare i pediatrik dyker på författaren AL och frågar varför laboratoriets albuminvärden varierar så mycket. På motfrågan vad ST-läkaren menar med detta svarar han att på samma nyfödda barn har man fått tre olika albuminsvar: 3 g/l, <10 g/l och 17 g/l. AL frågar om barnet är mycket dåligt med så patologiska värden men får svaret att det kliniskt är normalt.

Nu har nyfikenheten väckts, och en proteinelfores görs. Denna visar en total analbuminemi, och S-albumin bestäms immunokemiskt till <0,01 g/l. När patienten diskuteras på klinikronden säger en av de äldre överläkarna: »Jag trodde att det var analbuminemi, jag såg en annan patient med detta för några år sedan.« Detta kan bekräftas vid eftergranskning av elforesplattor.

Isolerad indianstam

Båda patienterna visar sig komma från en isolerad indianstam i norra Kanada, Red Earth Cree. AL får kontakt med en antropolog som studerat dem i många år och har en komplett stamtavla. Stammen uppkom genom utflyttning från andra indianbyar runt 1870; området var då tomt eftersom en smittkopps-epidemi på 1700-talet utrotat de tidigare urinvånarna. Red Earth Cree undviker kontakt med utomstående och har en hög frekvens ingifte. Ytterligare två fall av analbuminemi har senare hittats i samma population (Tabell I).

Analys av albumin inte alltid lätt

Det finns olika metoder för att kvantifiera albuminhalten i serum/plasma. Den enklaste och billigaste metoden är den kolorimetriska, som ofta används på instrument för allmän klinisk

kemi (tillsammans med analys av kalcium, kreatinin och andra basala parametrar). pH-indikatorerna bromkresolgrönt och bromkresolpurpur har ett s k proteinfel: vid konstant pH ändrar de ändå färg under påverkan av i huvudsak albumin. Metoden används även i urinstickor. Den är som sagt billig, men den är inte tillförlitlig vid albuminnivåer under ca 10 g/l. Andra proteiner än albumin ger då ett icke försumbart färgtillskott (Figur 2).

Den immunologiska tekniken bygger på specifika antikroppar mot humant albumin från mus eller get. Antikropparna bildar immunkomplex med albuminet; dessa sprider ljus, vilket kan mätas med turbidimetri (minskad ljusgenomsläpplighet) eller nefelometri (direkt mätning av spridd ljus). Inom vissa relativa koncentrationsförhållanden mellan antikropp och albumin är ljusspridningen direkt proportionell mot koncentrationen av albumin. Denna metod går att använda ner till betydligt lägre albuminnivåer, 0,01–0,02 g/l.

Som alla immunologiska metoder är inte heller denna helt fri från potentiella problem, t ex med cirkulerande antimusantikroppar. En samtidig visuell skattning av det infärgade albuminbandet i elforesen ger emellertid en dubbelkontroll av att värdet är rimligt. Denna enkla metod är förvånansvärt bra och används även för kvantifiering av M-komponenter (en semikvantitativ metod med optisk densitometri används i Kanada men knappast i Sverige).

Albumin och analbuminemi

Humant albumin är ett protein med molekylvikten 66 kDa, som består av 585 aminosyrarester; detaljerad information om dess kemi finns på <www.albumin.org>. Albumin är det protein som förekommer i högst koncentration i blodplasma, drygt 40 g/l. Syntesen sker i levern. Albuminets funktioner i metabolismen är många: upprätthållande av kolloidosmotiskt tryck, transport av fria fettsyror, transport av bilirubin, transport av läkemedel m m. Lågt albumin i plasma orsakas av inflammation (ökad kapillärpermeabilitet), malnutrition eller leversvikt (sviktande syntes), nefrotiskt syndrom eller proteinförlorande enteropati (förluster) [1]. Värden <1 g/l får dock anses som patognomona för analbuminemi.

Analbuminemi beskrevs först av tysken Bennhold 1954 [2]. Tillståndet är recessivt nedärvt och extremt ovanligt, med en prevalens av mindre än en på miljonen. Totalt har endast ett 40-tal patienter beskrivits. Vårt svenska fall är det andra kända i landet [3]. Som framgår av Figur 1 är koncentrationerna av ett

SAMMANFATTAT

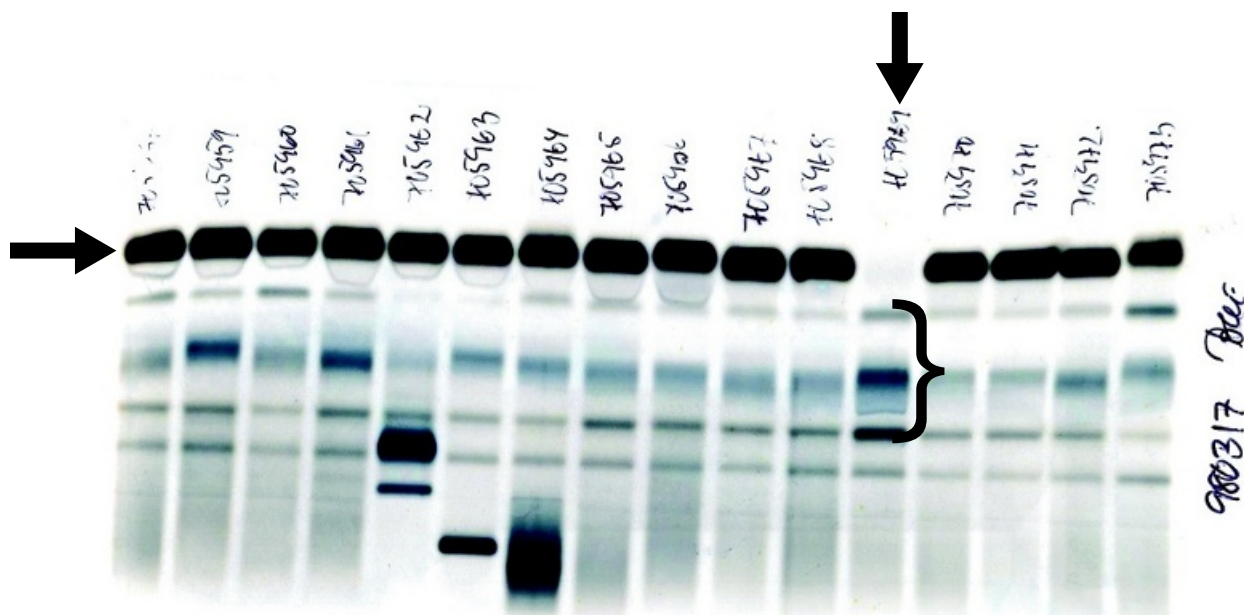
Analbuminemi är ett extremt ovanligt tillstånd, där albumin helt saknas i blodplasma.

Vi beskriver ett svenskt fall och fyra fall ur en kanadensisk urbefolkning.

Det mest påfallande med tillståndet är hur relativt friska de »drabbade« är.

Hyperkolesterolemi är ett regelbundet fynd men är inte säkert kopplad till ökad ateroskleros.

Vissa personer med analbuminemi utvecklar selektiv underkroppsfetma, ett tillstånd vars patogenes är höljdd i dunkel.



Figur 1. Serumproteinelfores (färgad med amidosvart) av det svenska fallet jämfört med andra patienters. Det kraftiga albuminbandet (horisontell pil) saknas helt i hans serum (vertikal pil). Andra serumproteiner (klammer) är kompensatoriskt ökade.

TABELL I. Kort sammanfattning av de fyra kanadensiska fallen. För mer detaljerad beskrivning, se Galliano et al [8] och Newstead et al [12].

Patient	Albuminnivå i plasma/serum	Ålder vid diagnos	Symtom och fynd	Anmärkning
1	<0,01 g/l	Spädbarn	Inga	Indexfallet
2	<10 g/l (färgbindningsmetod)	Spädbarn	Diarré, tetani, hypomagnesemi	Albumininfusion
3	<0,01 g/l	Spädbarn	Inga	
4	<2 g/l (färgbindningsmetod)	29 år	Underkroppsfetma	

flertal andra plasmaproteiner kompensatoriskt ökade. Mekanismerna är inte klarlagda, men man har spekulerat över att bristen på mRNA för albumin medför att det finns »ledig« synteskapacitet i leverribosomerna för andra plasmaproteiners mRNA. En liknande mekanism skulle kunna förklara varför man inte ser någon påtaglig hypoalbuminemi hos heterozygoterna [2]. Den totala proteinkoncentrationen i plasma hos analbuminiker är omkring hälften av normalt: 40–50 g/l i stället för 60–80 g/l.

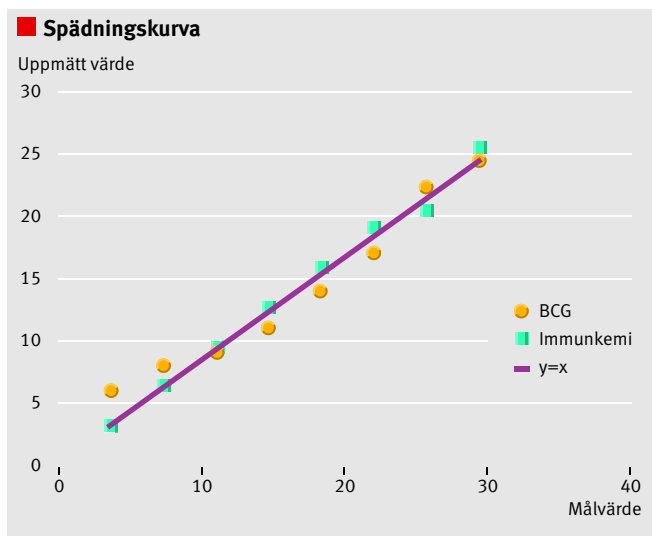
Andra laboratorieprov också abnorma

Ett flertal plasmaproteiner är kompensatoriskt ökade vid analbuminemi: α_1 -antitrypsin är fördubblat, liksom ceruloplasmin och transferrin. Protrombin och flera andra koagulationsfaktorer är också kraftigt ökade. Tyreoideaproven är derangerade, med fördubblat totaltyroxin (ca 250 nmol/l mot normalt 60–130), fritt tyroxin ligger i övre delen av referensområdet men är inte påtagligt ökat. TSH är normalt.

Prolaktin, paratyreoideahormon och sexualhormonbindande globulin är ökade [4, 5]. Vitamin B₁₂ är kraftigt ökat, troligen sekundärt till ökad syntes av transkobalaminer [5]. Hyperkolesterolemin är påtaglig (10–13 mmol/l) och beror på en ökning av low density-lipoproteiner (LDL) och i viss mån av very low density-lipoproteiner (VLDL). High density-lipoproteiner (HDL) är i stort normala [5, 6].

Genetik

Albumingenen finns på kromosom 4q och är karakteriserad i detalj [7]. Den består av 14 exoner. Flera olika mutationer har



Figur 2. Rapporterat S-albumin vid successiv spädnings av ett serum med fysiologisk koksaltlösning. En färgbindningsmetod med bromkresolgrönt (BCG) uppvisar en avvikelse från lineariteten vid låga värden, vilket en immunologisk metod inte gör.

beskrivits vid analbuminemi, och ingen verkar vara påtagligt vanligare än någon annan [3, 4, 6–9]. Den kanadensiska gruppen visade sig ha en deletion av två baser A och T vid position 410 i genen, med påföljande »frameshiftmutation« och en pre-

matur stoppkod några baser längre ner. Samma mutation återfanns även hos ett par turkiska barn och kallas nu analbuminemi Kayseri efter deras hemstad [8]. Det är inte klart om de trunkerade proteinerna syntetiseras eller om de (eller mRNA) »städas bort« av cellens »house-keeping«-system.

Analalbuminemins klinik

Det mest påtagliga och förbryllande med analbuminemi är hur relativt friska de »drabbade« är [5]. Omkring hälften verkar inte ha några symtom alls, och även hos de andra är besvären lindriga. Det kapillära perfusionsstrycket är sänkt vid analbuminemi (ca 10 mm Hg, mot normalt 25–30), vilket kan demonstreras kliniskt genom att nagelbädden är vit, eller vitnar redan vid mycket lätt beröring. Lätta, dekliva ödem uppvisas av en del analbuminemiker, framför allt vid varmt väder. Ökad uttrötbarhet beskrivs också. Hos nyfödda med analbuminemi kan tillståndet vara lite allvarligare: ett hydropsliknande tillstånd har beskrivits [4]. Man har då tillfört albumin intravenöst under en kort tid, varvid tillståndet normaliserats.

Livslängden vid analbuminemi verkar inte vara påtagligt förkortad, och man har inte kunnat finna någon specifik översjuklighet (med undantag av underkropps fetma, se nedan). Bennholds ursprungliga fall (en bror och en syster) följdes under 40 år [5]. Kvinnan dog av ovarialcancer vid 69 års ålder, medan hennes bror avled av koloncancer vid 59 års ålder; han hade uttalad osteoporos med gibbus. Båda obducerades, och man fann ingen påtaglig ateroskleros trots höga kolesterolvärden. Kvinnan hade utvecklat massiv underkropps fetma (se nedan).

Alla patienter med analbuminemi har hyperkolesterolemi, som är sekundär till kompensatoriskt ökad LDL-syntes och till minskad leverclearance av LDL [10]. Arcus senilis förekommer hos många, medan xantom verkar saknas. Hyperlipidemin svarar inte på diet- eller livsstilsförändringar. Vissa författare förespråkar behandling med statiner [6]. Andra tillråder dock försiktighet, dels på grund av osäker effekt hos vissa, dels eftersom analbuminemiker möjligen har större risk att drabbas av statininducerad rhabdomyolys [11].

Läkemedelsbehandling i övrigt vid analbuminemi är dåligt studerad. Man kan anta att uttalat albuminbundna läkemedel (som bensodiazepiner och warfarin) kräver lägre dosering än normalt för att uppnå terapeutisk koncentration.

Selektiv underkropps fetma – gåtfullt symtom

Ett något bisarrt inslag i den kliniska bilden utgör den selektiva underkropps fetma som en del personer (dock inte alla) uppvisar. Figur 3 visar fall nummer fyra i den kanadensiska gruppen, en 29-årig indian kvinna vars huvudsakliga orsak till kontakt med sjukvården är missnöje med sin kroppshabitus [12]. Syndromet selektiv underkropps fetma har beskrivits tidigare i obesitaslitteraturen innan kopplingen till analbuminemi gjor-



Figur 3. Underkropps fetma hos en 29-årig kvinna av indiansk extraktion med total analbuminemi. Reproduceras med tillstånd av dr Jill Newstead och dr Sharon Card.

des. Underkropps fetma sägs vara vanligare hos kvinnor med analbuminemi, men materialet är så litet att detta påstående får anses osäkert. Fetman är resistent mot terapi; vissa analbuminemiker (främst kvinnor verkar det) bantar så hårt att överkroppen blir närmast kakektisk, men underkropps fetman kvarstår [5].

Underkropps fetmans patofysiologi är inte klarlagd. Albumin har som en av sina viktigaste funktioner att binda och transportera fria fettsyror (FFA). Om albumin saknas, och om man (som de flesta) tillbringar en stor del av sitt liv stående, blir då koncentrationen av FFA högre i underkroppen än i överkroppen? FFA är vävnadstoxiska, och det verkar patofysiologiskt rimligt att ta hand om dem genom förestring till triglycerider. Är detta basen för underkropps fetman? Varför har då inte alla analbuminemiker denna? Frågorna kvarstår.

Slutord

Analalbuminemi är ett synnerligen ovanligt tillstånd där albumin helt saknas i blodet. Trots denna extrema avvikelse från normaliteten är de flesta personerna i stort sett friska, bortsett från selektiv underkropps fetma hos en del. Den genetiska bakgrunden till analbuminemi är i de flesta fall klarlagd i detalj, medan förståelsen av symtomen (eller rättare sagt avsaknaden av symtom) fortfarande uppvisar stora luckor.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Stenflo J, Grubb A, Carlson J. Proteinmiljön. I: Nilsson-Ehle P, redaktör. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Lund: Studentlitteratur; 2003. p. 134-6.
- Bennhold H, Peters H, Roth E. Über einen Fall von kompletter Analalbuminämie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. 1954;60:630-4.
- Campagnoli M, Rossi A, Flisberg A, Galliano M, Niklasson A, Minchiotti L, et al. A novel splicing mutation causes an undescribed type of analbuminemia. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1586(1):43-9.
- Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J. Congenital analbuminemia: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2004;163:664-70.
- Kallee E. Bennhold's analbuminemia: a follow-up study of the first two cases (1953–1992). *J Lab Clin Med*. 1996;127:470-80.
- Dervisoglu E, Turgut T, Yilmaz A. Analbuminemia presenting with severe hypercholesterolemia: a risk for atherosclerosis? *Acta Clin Belg*. 2007;62(1):68-9.
- Nishio H, Hamdi HK, Dugaiczak A. Genomic expansion across the albumin gene family on human chromosome 4q is directional. *Biol Chem*. 1999;380(12):1431-4.
- Galliano M, Campagnoli M, Rossi A, Wirsing von König CH, Lyon AW, Cefle K, et al. Molecular diagnosis of analbuminemia: a novel mutation identified in two Amerindian and two Turkish families. *Clin Chem*. 2002;48:844-9.
- Peters T Jr, Holowachuk EW, Campagnoli M, McIncrow R, Galliano M. Albumin locust valley: a new case of analbuminemia. *Clin Biochem*. 2006;39(9):904-6.
- Maugeais C, Braschi S, Ouguerram K, Maugeais P, Mahot P, Jacotot B, et al. Lipoprotein kinetics in patients with analbuminemia: evidence for the role of serum albumin in controlling lipoprotein metabolism. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1369-75.
- Del Ben M, Burattin M, Arca M, Ceci F, Violi F, Angelico F. Treatment of severe hypercholesterolemia with atorvastatin in congenital analbuminemia. *Am J Med*. 2004;117(10):803-4.
- Newstead J, Card SE, Lyon AW. Low serum albumin and abnormal body shape in a young Canadian First Nations Woman. *Lab Med*. 2004;35:350-6.