

KEMI-NYTT

Nr 1

2008-01-24

UGT1A1-genotypning för diagnostik av Gilberts syndrom

Gilberts syndrom är ett ofarligt tillstånd som karakteriseras av intermittenta stegringar av S-Bilirubin (ofta $>40 \mu\text{mol/L}$, med $>50\%$ okonjugerat bilirubin) som leder till att patienten kan få guldfärgade ögonvitor eller gulaktig hy, särskilt efter fasta. Syndromet kräver ingen behandling men utgör ett differentialdiagnostiskt problem vid utredning av andra leversjukdomar och vid misstänkt hemolys.

UGT1A1 genen kodar för ett enzym (UDP-glycosyltransferas-1-polypeptid-A1) som uttrycks i levern och som deltar i konjugering av bilirubin, men även andra lipofila molekyler som elimineras via gallan (exv. vissa läkemedel). Förekomst av DNA-sekvensen (TA)₇TAA i promotorn till UGT1A1-genen, i litteraturen ofta kallad UGT1A1*28, i homozygot uppsättning är den vanligaste genetiska förklaringen till Gilberts syndrom. Denna genotyp medför minskad proteinsyntes och därmed minskad enzymatisk aktivitet i levern hos patienten. Homozygot UGT1A1*28 genotyp hittas hos cirka 10% av befolkningen i Västeuropa.

Heterozygot UGT1A1*28 genotyp är normalt inte associerat med förhöjt bilirubin och Gilberts syndrom men i mycket sällsynta fall kan denna genotyp i kombination med förekomst av en mutation i den protein-kodande delen av UGT1A1-genen medföra en uttalad hyperbilirubinemi (S-Bilirubin $>100 \mu\text{mol/L}$) och är den genetiska förklaringen till Crigler-Najjar syndrom typ 2 (prevalens c:a 2/10 000).

Indikation för analys: Utredning av förhöjt S-Bilirubin för att bekräfta eller utesluta Gilberts syndrom (Mb Gilbert). Analysen utförs med PCR-teknik på DNA från leukocyter i blod.

Remissord: UGT1A1-genotypning, Gilbert syndrom, Mb Gilbert
Remiss: Remiss Klinisk kemi 1. Remissord skrivs in under övriga analys.
Provtagning: EDTA rör med cirka 3 ml blod.

För ytterligare information kontakta:

Sektionen för genanalys Tfn 031-342 78 91
Lars Palmqvist, enhetsöverläkare Tfn 031-342 78 29
Anne Ricksten, docent, sektionsansvarig Tfn 031-342 23 74

Referenser:

1. Bosma PJ, Chowdhury JR, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. The New England journal of medicine. 1995 Nov 2;333(18):1171-5.
2. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. Journal of hepatology. 2003 Jan;38(1):107-17.

Ny analys: Donepezil, en Alzheimerbromsmedicin

Medicinsk bakgrund och indikationer

Donepezil, läkemedelsnamn Aricept, är en acetylcholinesterashämmare som är godkänd för symtomatisk behandling av mild till medelsvår Alzheimers demens. Behandling sätts in gradvis enligt rekommendationer i FASS och övervakas i första hand kliniskt. Plasmakoncentrationen av donepezil korrelerar linjärt med graden av acetylcholinesterasinhibition i centrala nervsystemet. Bestämning av donepezilkoncentrationen i plasma kan övervägas vid misstänkt dålig följsamhet vad gäller medicinintag, för kontroll inför eventuell dosökning, men även vid misstänkta biverkningar eller vid nedsatt leverfunktion.

- Provtagning**
- på morgonen innan första dos
 - 10 mL blod i Li-heparin- eller EDTA-rör
 - centrifugeras inom 30 min och
 - plasman avskiljs och förvaras fryst tills analys utförs

Aktuell medicinering måste anges.

Följande substanser (läkemedelsnamn) stör analysen: oxazepam (Oxascand, Sobril), dixyrazin (Esucos) och zopiklon (Imovane, Zopiklon). Det kan inte uteslutas, att fler substanser stör.

Terapeutiskt intervall för Donepezil:

Analys av prov från 81 patienter med Alzheimers sjukdom och standarddosering 5 – 10 mg/dygn visade koncentrationer i intervallet 30 – 210 nmol/L med ett medianvärde av 92 nmol/L.

För ytterligare information kontakta:

Tox. och läkemedel, sektionsledare Ros-Marie Petersson, BMA 031-3421612
Neurokemi, enhetsöverläkare Kaj Blennow, professor 031-3432415

Referenser för medicinsk bakgrund

Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group.

Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT.

Arch. Intern. Med. 1998; 158: 1021

Rapid and sensitive determination of donepezil in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study.

Xie Z, Liao Q, Xu X, Yao M, Wan J, Liu D.

Rapid Commun Mass Spectrom. 2006; 20: 3193-8.