



2023-11-21

Utredning och behandling av misstänkt medfödd sackaras- och isomaltas-brist

Författad av
Helena Thulin, barnläkare,
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

Henrik Arnell, barnläkare
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

Petter Malmberg, barnläkare,
Sachsska Barn- och Ungdomssjukhuset, Stockholm

Innehåll

INLEDNING	3
BAKGRUND.....	3
SYMPTOM	4
PREVALENS.....	4
DIAGNOSTIK	5
Elimination-provokation	5
Genetisk diagnostik.....	5
Enzymbestämning i tarmbiopsi	6
BEHANDLING.....	6
REFERENSER.....	8

INLEDNING

Sjukdomen medfödd sackaras-isomaltasbrist har varit känd sedan 1960-talet och är mycket sällsynt i Sverige och i större delen av världen. Symtombördan för barn som saknar fungerande sackaras-isomaltas varierar mellan de olika sjukdomsorsakande varianterna i *SI*-genen men är också beroende av patientens födointag (matkultur) och ålder. Med tidig diagnostik och individanpassad behandling och uppföljning kan de drabbade förväntas ha en god livskvalitet från spädbarnsåret upp genom livet.

Förbättrad genetisk diagnostik har gjort att vi nu kan påvisa sackaras-isomaltasbrist utan att behöva analysera tarmbiopsier.

Syftet med dessa riktlinjer är att tillhandahålla råd för utredning och behandling av barn med misstänkt medfödd sackaras-isomaltasbrist grundade på tillgänglig evidens och svenska och internationella erfarenheter. Riktlinjerna har skrivits i dialog med sjukhusgenetiker Kristina Lagerstedt Robinson, Klinisk genetik och genomik, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. Vi planerar att revidera skrivningen i takt med att nya rön och nya internationella riktlinjer publiceras.

Inkom gärna med frågor eller synpunkter och förslag till förbättringar till korresponderande författare Petter Malmborg (petter.malmborg@regionstockholm.se).

BAKGRUND

Medfödd sackaras-isomaltasbrist (Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency (CSID (OMIM #222900)) (1)) är ett ovanligt genetiskt tillstånd som leder till oförmåga att bryta ner sockerarterna sackaros och isomaltos. Sackaros (rörsocker eller betsocker), är en disackarid som i större mängder finns naturligt i frukt och vissa grönsaker, medan isomaltos är en av de två isomererna av disackariden maltsocker (den andra är maltos) som utgör basen i stärkelse och finns i rikliga mängder i spannmål (brödsäd) och rotfrukter.

CSID orsakas av mutationer i sackaras-isomaltasgenen (*SI*-genen). *SI*-genen kodar för ett intestinentzymkomplex som består av en domän som spjälkar sackaros till glukos och fruktos, och en domän som klyver isomaltos i två glukosmolekyler. Avsaknad av fungerande enzymkomplex leder till maldigestion och malabsorption av de båda disackariderna, vilket kan orsaka besvär med osmotisk diarré (ökat vätskeutträde i tunntarmen) och ökad gasbildning (öklad kolhydratjäsning i tjocktarmen) (2).

CSID nedärvs autosomalt recessivt. Hittills har ett 40-tal olika mutationer i *SI*-genen identifierats som är kopplade till nedsatt funktion av *SI*-enzymet (3). Vissa av dessa mutationer leder till icke fungerande enzym under det att andra bara orsakar nedsatt funktion i delar av enzymkomplexet (3). Fyra mutationer i *SI*-genen har visats utgöra den absoluta majoriteten av påvisade mutationer hos patienter med CSID i den europeiska befolkningen (4). Övriga beskrivna mutationer hos patienter med CSID har endast påvisats hos enstaka mindre folkgrupper, familjer eller individer (5-7).

SYMPTOM

För barn med CSID tillstöter besvär först när de börjar äta sackaros- och isomaltosinnehållande livsmedel (frukt, rotfrukter och spannmål) - då ju sackaros och isomaltos inte återfinns i bröstmjolk eller bröstmjölksersättningar. Vanligen debuterar sjukdomen med diarré, uppblåsthet och magsmärtor några timmar till något dygn efter introduktion av sackarosinnehållande livsmedel. Då nedbrytningen av stärkelse förutom isomaltas involverar även amylaser och maltaser (8), orsakar introduktion av isomaltosinnehållande livsmedel sällan betydande symtom från mag-tarm-kanalen (9).

Symtombördan hos barn med CSID har beskrivits kunna variera från låggradig till mer allvarlig sjukdom, med påverkan även på tillväxten, sannolikt beroende på olika genotyper av sjukdomen men också på varierande genomslag av respektive mutation i olika matkulturer (10). För många barn och ungdomar med CSID verkar symtomen minska med åldern (11, 12). Detta förklaras förmodligen av att de flesta drabbade ändå har en viss funktion i sackaros-isomaltos-enzymkomplexet (3), att det relativa energibehovet (och därmed det relativa sackarosintaget) minskar med stigande ålder och att tjocktarmens mikrobiota med tiden anpassar sig till en ökad kolhydratbelastning (13). I en nyligen publicerad tvärsnittsstudie av hälsostatus bland vuxna grönländare fann man att homozygota bärare av den bland inuiter förekommande mutationen i *SI*-genen inte hade mer magtarmsymtom än de som hade enkel eller dubbel uppsättning av icke-muterade CSID-gen (13).*

* De 133 personerna som påvisades ha homozygota mutationer i *SI*-genen var ovetande om sin genetiska sårbarhet men åt som grupp signifikant mindre tillsatt socker (egenbehandling?). Personerna i gruppen med CSID var mindre ofta överviktiga och de hade lägre nivåer av riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom än de med enkel eller dubbel uppsättning av icke muterade *SI*-gen.

PREVALENS

CSID är en mycket ovanlig sjukdom i de flesta befolkningsgrupper i världen (14). CSID har dock visats vara vanligare bland inuiter, en folkgrupp som under många generationer livnärt sig på en kost som knappt alls innehåller vare sig sackaros eller isomaltos (15). Bland barn av inuitiskt ursprung med CSID har en för folkgruppen karakteristisk mutation i *SI*-genen påvisats (5). Stickprov i den inuitiska befolkningen på Grönland har visat att mutationen är tämligen vanligt förekommande (ca 18% är heterozygota bärare) och med ledning av detta har man uppskattat att drygt 3% av alla nyfödda barn med inuitiska föräldrar kan förväntas sakna fungerande sackaras-isomaltas (5).

Utifrån analyser av samlade tarmbiopsier, tagna vid utredning av patienter med misstänkt magtarmsjukdom av övervägande europeiskt ursprung, har man tidigare uppskattat att cirka ett barn av femtusen i Nordeuropa skulle sakna fungerande sackaras-isomaltas (10). Nya beräkningar, utifrån förekomsten av gener associerade med nedsatt funktion i sackaras-isomaltaskomplexet, visar dock att endast cirka en av hundra tusen kan förväntas vara homozygota bärare i den europeiska befolkningen - och än färre i populationer från Afrika och Asien (14). Denna beräknade lägre prevalenssiffra överensstämmer med den samlade svenska kliniska erfarenheten: i en nationell sammanställning från början av 80-talet

identifierades och beskrevs sju barn-ungdomar med CSID (11) och vid en nationell förfrågan, via SPGHN:s nätverk sommaren 2023, rapporterades att fyra patienter med CSID följdes på landets barnkliniker.

De senaste årens snabba utveckling inom den genetiska diagnostiken har möjliggjort större prevalensstudier bland vuxna patienter med funktionella magtarmsjukdomar. Där har man kunnat visa att något fler patienter med IBS är heterozygota bärare av mutationer i *SI*-genen kopplade till CSID, än i normalbefolkningen (16). Man har därför spekulerat i att enstaka vuxna IBS-patienter (någon promille av IBS-populationen) skulle kunna bli besvärsfria på sackarosbegränsad kost eller enzymsubstitution (17).

Kopplingen mellan funktionell magtarmsjukdom hos barn och enkelt bärarskap av genvarianter som kopplats till avsaknad eller begränsad funktion av sackaras-isomaltaskomplexet är mindre beforskad. I en nyligen publicerad mindre studie från USA rapporterades att bärarskap av sådana genvarianter var något vanligare bland barn och ungdomar som utretts för lösa avföringar (4,5%) än bland barn utan magtarmsbesvär (1,3%) (18). Det saknas studier som systematiskt undersöker i vilken utsträckning barn (och vuxna) med magtarmsbesvär som är heterozygota bärare av genvarianter kopplade till nedsatt funktion av sackaras-isomaltaskomplexet skulle kunna vara behjälpta av sackarosreducerad kost.

DIAGNOSTIK

CSID bör misstänkas hos spädbarn som efter introduktion av vanlig mat insjuknar med lösa och täta tarmtömningar. CSID är en mycket ovanlig sjukdom och i Sverige idag förklaras denna sjukdomsbild långt oftare av virusinfektioner eller funktionell magtarmsjukdom (kronisk småbarnsdiarré).

Elimination-provokation

Vid utredning av barn med misstänkt CSID föreslås inledande behandlingsförsök med sackarofri kost. En tydlig symtomreduktion inom ett till två dygn vid minskat intag av sackaros och tydlig återkomst inom ett till två dygn av besvär vid återintroduktion av rörsocker talar för underliggande CSID.

Om sackarofri kost ger tydlig förbättring men ej besvärsfrihet kan behandlingsförsök med begränsat intag av även isomaltos övervägas.

Vid utebliven prompt förbättring på sackarosreducerad kost kan CSID uteslutas. Vid osäkerhet om korrelation mellan sackaros-isomaltosintag och diarrésjukdom föreligger bör upprepade provokationsförsök övervägas.

Om kostbehandlingsförsök talar för CSID bör diagnosen bekräftas med objektiv testmetod.

Genetisk diagnostik

Vid enheterna för klinisk genetik i Sverige erbjuds genetisk analys av *SI*-genen. Vilka metoder som används kan variera mellan de olika enheterna och därmed också kostnader och

svarstider. ** Då den genetiska diagnostiken genomgår en snabb metodutveckling och då CSID är en ovanlig diagnos föreslås sonderande kontakt med respektive enhet då frågeställningen är aktuell.

Om undersökningen kan påvisa homozygota genvarianter, associerade med sviktande sackaras-isomaltasfunktion, i *SI*-genen kan CSID anses vara fastställd. Vid heterozygoti eller frånvaro av bärarskap av sjukdomsassocierade mutationer i *SI*-genen kan CSID betraktas som utesluten.

** Hösten 2023 kostar en helexomsekvensering, med vilken man hittar alla beskrivna punktmutationer i CSID-genen, cirka 7 000 SEK på Karolinska, Stockholm och svar förväntas kunna tillhandahållas inom cirka 4 veckor.

Enzymbestämning i tarmbiopsi

Om endoskopisk utredning är indicerad av differentialdiagnostiska skäl kan CSID-diagnosen i stället baseras på tunntarmsbiopsi. Analys av disackaridasfunktionen i tarmbiopsier utförs dock inte längre i Sverige varför biopsier måste skickas till laboratorium utanför landet (se bilaga 1 för information om närmast belägna analyslaboratorier samt förtydligande kring provtagning, transport och uppskattade kostnader).

Om enzymanalysen visar ingen eller mycket låg sackaras-isomaltas-aktivitet samtidigt som förväntade funktionsnivåer av de andra testade disackaridaserna kan påvisas, kan CSID-diagnosen anses vara fastställd (19).

BEHANDLING

Patienter med CSID bör hålla en kost som är så reducerad på sackaros att de är stabilt besvärsfria – i sällsynta fall uppnås detta först på helt sackarosfri kost.

Patienter som trots sackarosfri kost upplever tyngande besvär kan pröva att reducera intaget även av isomaltos. En sådan diet är dock besvärlig då stärkelse står för en stor del av energiinnehållet i de flesta matkulturer (men inte i det inuitiska köket).

Behandling med enzymsubstitution bör övervägas om ett barn med CSID på grund av hårda kostrestriktioner uppvisar klen tillväxt eller påtagligt nedsatt livskvalitet.

Intag av enzymet β -fruktofuranosidas har visats minska symtom efter intag av sackaros hos patienter med CSID (20). β -fruktofuranosidas är ett sackaras som utvinns ur jästsvamp och som helt saknar isomaltosspjälkande funktion (varför enzymet inte minskar besvär kopplade till intag av isomaltos). β -fruktofuranosidas säljs som mixtur under försäljningsnamnet Sucraid®.

Sucraid® är inte godkänt som läkemedel i Sverige men kan förskrivas på licens från Läkemedelsverket. Det omfattas inte av läkemedelsförmånen men vissa regioner har valt att bekosta behandlingen för enstaka drabbade barn. Rekommenderad dos är 1 ml (8 500 IU) per måltid för patienter <15 kg och 2 ml (17 000 IU) per måltid för patienter >15 kg. Kostnaden för preparatet är cirka 95 000 SEK för 236 ml (sommaren 2023), vilket ger en

årskostnad på runt 1,4 miljoner SEK för en patient >15 kg som behöver substitution vid varje måltid (inräknat även mellanmål).

Då symtombördan ofta minskar med tiden bör kostrestriktionerna och eventuellt behov av enzymtillförsel fortlöpande omprövas under barn och ungdomsåren.

REFERENSER

1. Amberger JS, Hamosh A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2017;58:1.2.1-.2.12.
2. Senftleber NA-O, et al. Genetic Loss of Sucrase-Isomaltase Function: Mechanisms, Implications, and Future Perspectives. 1178-704
3. Senftleber NK, et al. Genetic Loss of Sucrase-Isomaltase Function: Mechanisms, Implications, and Future Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2023;16:31-9.
4. Uhrich S, et al. Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55 Suppl 2:S34-5.
5. Marcadier JL, et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. *Cmaj*. 2015;187(2):102-7.
6. Haberman Y, et al. Congenital Sucrase-isomaltase Deficiency: A Novel Compound Heterozygous Mutation Causing Aberrant Protein Localization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):770-6.
7. Zhou J, et al. Two Novel Mutations in the SI Gene Associated With Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: A Case Report in China. *Front Pediatr*. 2021;9:731716.
8. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J Clin Invest*. 1962;41(3):463-70.
9. Treem WR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21(1):1-14.
10. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55 Suppl 2:S7-13.
11. Stenhammar L, Malabsorption of saccharose--isomaltose. *Lakartidningen*. 1982;79(45):4185-8.
12. Bell RR, et al. Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr*. 1973;26(11):1185-90.
13. Andersen MK, et al. Loss of Sucrase-Isomaltase Function Increases Acetate Levels and Improves Metabolic Health in Greenlandic Cohorts. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1171-1182.
14. de Leusse C, et al. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD. *Arch Pediatr*. 2022;29(8):599-603.
15. Pars T, et al. Contemporary use of traditional and imported food among Greenlandic Inuit. *Arctic*. 2001;54(1):22-31.
16. Henström M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263-70.
17. Foley A, et al. Adult sucrase-isomaltase deficiency masquerading as IBS. *Gut*. 2022;71(6):1237-8.
18. Chumpitazi BP, et al. Hypomorphic SI genetic variants are associated with childhood chronic loose stools. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231891.
19. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement - a Mini-Review. *Clin Biochem Rev*. 2019;40(4):167-74.
20. Puntis JW, Zamvar V. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy. *Arch Dis Child*. 2015;100(9):869-71.

Bilaga 1

Praktisk vägledning vid utredning av misstänkt CSID med tunntarmsbiopsi.

Laboratorier som kan analysera enzymnivåer i tunntarmsbiopsier (2023)

	Tierärztliche Hochschule Hannover, Tyskland	Regionshospitalet Randers, Danmark
Enzymatic measurement	sucrase, isomaltase, maltase, lactase	sucrase, maltase, lactase
Price (2023)	300 €	800 DKK
Assessment of protein levels of the enzymes (Western blots)	sucrase and isomaltase (200 €)	NO
Biopsies requested	10 mg biopsy from duodenum (4-5 pieces)	At the very least 10 mg biopsy from duodenum
Shipment	Shipment should be on dry ice, preferably overnight delivery or within 48 hours (latest) after biopsy	Shipment should be on dry ice
Possible to send biopsies on Tuesdays, with a week's notice?	YES	YES
Turn-Around-Time (TAT)	?	2 weeks
Shipment address	Prof. Dr. Hassan Y. Naim Institut für Physiologische Chemie Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo) Bünteweg 17D-30559 Hannover	Blodprøver og Biokemi Regionshospitalet Randers Østervangsvej 54 8930 Randers NØ
Contact details	Prof. Dr. Hassan Y. Naim+49 511 953 8780 (office) or +49 1517 3025856 (mobile) hassan.naim@tiho-hannover.de Secretariat +49 511 953 8781 biochemie-Geschaeftszimmer@tiho-hannover.de https://www.tiho-hannover.de/en/clinics-institutes/institutes/institute-for-biochemistry/services	Blodprøver og Biokemi: +45 7842 2312 Regionshospitalet Randers: +45 7842 0000 http://www.regionshospitalet-randers.dk/afdelinger/blodprover-og-biokemi/