

Diskussion

GA1 er en autosomal recessiv sygdom, der er forårsaget af defekt glutaryl-coenzym-A-dehydrogenase og dermed defekt katabolisme af aminosyrerne lysin, hydroxylysin og tryptofan. GA1 adskiller sig fra den typiske organiske acidæmi ved, at der er normale rutinemæssige biokemiske fund. Hypopige fejl diagnoser er cerebral parese, sequelae efter encephalitis, uventet spædbarnsdød og SBS [2, 3]. Incidensen er ca. 1/30.000. Tidligere har formidling af viden om GA1 medført, at antallet af nydiagnosticerede var markant forhøjet i de følgende år [3].

GA1 viser sig typisk i løbet af første leveår, hvor børnene ofte i tilslutning til infektion får encefalopati uden hypoglykæmi, hyperammoniæmi eller metabolisk acidose. I efterfølgende mister børnene motoriske færdigheder, og der udvikles dystoni og hypotoni [3], men børnene bevarer ofte en alderssvarende intellektuel funktion.

Hos andre starter sygdommen med diskrete neurologiske tegn såsom hypotoni, irritabilitet, let forsinket motorisk udvikling eller makrocefali. 80% af børn med GA1 har enten kongenit makrocefali eller patologisk kranievækst i de første seks levemåneder.

De mest konstante neuroradiologiske fund er subdurale hæmatomer hos 30% og frontotemporal atrofi og signalforandringer i basalganglierne hos størstedelen. 30% har retinale blødninger.

Daglig behandling inkluderer tilskud af karnitin, sikring af sufficient kalorieindtag og proteinrestriktion. Særsigt restriktion af tryptofan er ikke indiceret. Ved interkurrent sygdom er intensiv terapi med sikring af rigelig kalorie- og væskeindtag og øgning af karnitindosis vigtig. Optimal behandling kan potentielt hindre yderligere progression af de neurologiske symptomer [2]. Der er dog beskrevet tilfælde, hvor patienter trods relevant behandling har haft progredierende sygdom [4].

Metabolisk screening af urin er diagnostisk hos 90%, men er symptomerne karakteristiske, bør der måles glutaryl-CoA-dehydrogenaseaktivitet i leukocytterne [5].

GA1 indgår p.t. i et dansk pilotprojekt med screening af nyfødte for medfødte stofskiftesygdomme ved tandem-massespektrometri, men det er uvist, om alle børn med GA1 kan diagnosticeres ved denne metode.

Der er vigtigt at overveje GA1 hos det kvikke barn med dyskinesi og makrocefali, og metabolisk screening bør indgå ved udredningen af subduralt hæmatom eller retinale blødninger uden oplagte tegn på vold.

Summary

Lisbeth S. Schmidt, Jens Erik K. Nielsen, Susanne S. Blichfeldt & Allan M. Lund:

Metabolic disease or shaken baby syndrome?

Ugeskr Læger 2002;165: 3323-4.

We describe two children with subdural haematoma and glutaricacidaemia type 1, who were diagnosed late because of initial suspicion of shaken baby syndrome.

Reprints: *Lisbeth Samsø Schmidt*, Hans Rostgårdsvej 2, DK-3050 Humlebæk.

Antaget den 21. maj 2003.

Epilepsihospitalet i Dianalund, RAS Pædiatrisk afdeling, og H:S Rigshospitalet, Klinisk Genetisk Afdeling.

Litteratur

1. Billmire ME, Myers PA. Serious head injury in infants: accident or abuse? *Pediatrics* 1985;75:340-2.
2. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. *J Pediatr* 2000;137:681-6.
3. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996;27:115-23.
4. Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA et al. Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia Type 1 in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet Metab* 2002;75:70-8.
5. Morris AA, Hoffmann GF, Naughten ER et al. Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* 1999;80:404-5.

Hjertepeptider – basalt set

Jens Peter Gøtze & Jens F. Rehfeld

Hjertet secernerer hormoner, der regulerer kroppens salt- og vandbalance og kardonus. Under normale forhold frigives både atrial natriuretisk peptid (ANP) og *brain* natriuretisk peptid (BNP) fra hjertets forkamre, men ved sygdom i hjertekamrene øges genekspressionen drastisk i ventrikulære myocytter. Plasmakoncentrationen af de natriuretiske hormoner og deres forstadier (proANP og proBNP) er derfor mål for ventrikelfunktionen, hvor en øget koncentration reflekterer en nedsat pumpefunktion [1]. I de seneste år er der publiceret

en overvældende mængde arbejder om det diagnostiske potentiale af de natriuretiske peptider. Status i dag synes at være, at BNP og proBNP er de mest hensigtsmæssige markører til diagnostik af hjertesvigt.

Men der er også problemer. Især med at fastslå de sande mængder af BNP og proBNP i plasma, da man med forskellige analysemetoder måler meget forskellige koncentrationer hos f.eks. raske [2]. De tidlige metoder var ofte præmature, og en del *assays* har givet målt forkert. Det er nu blevet bedre, og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

i dag er der flere acceptable analyser på markedet. En biologisk forklaring på de varierende plasmakoncentrationer synes at være køns- og aldersforskelle [3]. Aldersforskellen er dog ikke endeligt fastslået, da høj alder i sig selv medfører en øget incidens af sygdomme, der kan påvirke plasmakoncentrationen. Det anbefales dog, at laboratorier udarbejder egne referenceintervaller, der tager højde for både køns- og aldersvariation.

Vasans gruppe i Boston er gået et trin videre med at undersøge variationen i basale plasma-BNP-koncentrationer [4]. Deres undersøgelse har taget udgangspunkt i The Framingham Heart Study, og formålet var at finde evt. genetisk bestemte årsager til en øget plasmakoncentration. De undersøgte derfor en gruppe på 1.914 personer fra 588 familier. Personer med nedsat nyrefunktion eller kendt hjertesvigt blev på forhånd udelukket fra studiet. Først blev en øget plasma-BNP-koncentration sammenholdt med en række variable (køn, alder, sygdom, og ekkokardiografiske fund). Dernæst blev korrelationskoefficienten for proANP- og BNP-koncentrationer mellem søskende og ægtefæller bedømt. For plasma-BNP-koncentrationen fandt man således en familær korrelation på 26% mellem søstre og 21% mellem brødre. Som en intern kontrol (miljø versus genetisk påvirkning) fandt man kun en korrelation på 2% mellem ægtefæller. Den samlede virkning af arvelighed efter hensynstagen til køn, klinik og ekkokardiografiske fund var 44% for plasma-proANP og 34% for plasma-BNP. Desværre opgiver forfatterne ikke de målte koncentrationer, hvilket gør det svært at vurdere, om variationerne vil have diagnostisk betydning. Men de bemærker dog, at 31% af de inkluderede personer havde plasma-BNP-koncentrationer under den nederste målegrænse af deres analyse, hvilket kan have ført til en undervurdering af arveligheden [4].

Endelig blev materialet underkastet en *multipoint quantitative trait linkage analysis*, hvor man undersøgte den statistiske sammenhæng til genomisk lokalisering. De højeste multipoint *log-of-the-odds* (LOD)-scores var 2,40 for proANP (kromosom 2p15) og 2,13 for BNP (kromosom 12p13). Disse regioner indeholder ikke gener, der koder for de natriuretiske hjertepeptider eller deres receptorer. Forfatterne diskuterer derfor, om de identificerede regioner i stedet kan indeholde gener, der er involveret i patofysiologiske processer (fx hypertension), som kan øge plasma-proANP- og BNP-koncentrationerne. Regionerne kan også indeholde gener, der betinger andre tilstande, som kan medføre øgede proANP- og BNP-koncentrationer. Givet den udtalte virkning af arvelighed må det dreje sig om en relativ hyppig tilstand. Det kan f.eks. være iskæmisk hjertesygdom, som også øger plasmakoncentrationen af BNP [5]. Endelig bør det noteres, at studiet ikke viser sammenhæng mellem en arvelig BNP-koncentration og sygdom. Strengt taget kan det jo vise sig at være en fænotype, som er fordelagtig for raske personer.

Det beskrevne studie giver både frustration og inspiration. I arbejdet fastslås det nemlig, at den normale variation i

plasma-BNP-koncentrationen ikke udelukkende er en funktion af køn og alder. Men arbejdet bringer os ikke nærmere til, hvad der ellers kan påvirke BNP-koncentrationen i plasma. Da vi forventer, at BNP- og proBNP-målinger snart indføres på danske hospitaler og i almen praksis, bør det nok fremhæves, at en høj BNP- eller proBNP-plasmakoncentration uden diagnosticerbar hjertesygdom ikke umiddelbart kan bortforklares som falsk positiv. Vi ved bare endnu ikke, hvad der også kan medføre en øget koncentration af hjertets natriuretiske peptider. Til gengæld er det godt at vide, at hjertets hormoner ikke udelukkende skal ses som biokemiske markører ved hjertesvigt. De natriuretiske hjertehormoner indgår i komplicerede regulatoriske systemer, der tydeligvis påvirkes af andet end hjertesvigt. Ændringer i plasma-BNP- og plasma-proBNP-koncentrationer bør derfor udforskes mere, og måske kan der identificeres nye sammenhænge mellem hjertets natriuretiske peptider og relevante medicinske tilstande.

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling.

Litteratur

1. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.
2. Rehfeld JF, Gøtze JP. The post-translational phase of gene expression: New possibilities in molecular diagnosis. *Curr Mol Med* 2003;3:25-38.
3. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745-51.
4. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003;108:13-6.
5. Gøtze JP, Christoffersen C, Perko M et al. Increased cardiac BNP gene expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003;17:1105-7.