

### Diskussion

Det beskrevne tilfælde påmindrer klinikerne om at overveje »tørstefeber« hos et få måneder gammelt barn med neurologiske symptomer og temperaturforhøjelse. Det er i den forbindelse ikke ualmindeligt, at DI først diagnosticeres, når resultatet af en blodprøvescreening viser svær hypernatriæmi. Hos børn er der ikke en sikker korrelation mellem p-Na og sværhedsgraden af de akutte neurologiske symptomer og ej heller en sammenhæng med graden af neurologisk rekonvalescens [7]. Dog ses permanente neurologiske sequelae hyppigt hos børn med p-Na > 160 mmol/l [5]. Tidlig molekylærgenetisk diagnostik og behandling af polyurien er derfor essentiel [5].

Det vigtigt at tilstræbe en langsom rehydrering med et maksimalt fald i p-Na på 10 mmol/l/døgn. Hurtigere normalisering af plasmaosmolaliteten medfører risiko for cerebrale ødemer [7]. Rehydreringen gøres bedst med parenteral infusion af hypoton NaCl (100 mmol Na/l) og man skal være opmærksom på, at børn med kongenit nefrogen DI har et væsentlig øget basalt væskebehov. Efter rehydrering er behandlingen generelt: 1) væske ad libitum, 2) nedsættelse af diuresen med thiaziddiuretika kombineret med indometacin og kaliumbesparende diuretika (amilorid) [8] og 3) natriumfattig diæt. Ved optimal behandling kan døgndiuresen reduceres med 30-50%. Problemer med behandlingen inkluderer hypokaliæmi, opkastningstendens, dårlig trivsel og dyspepsi pga. indometacin. Omeprazol kan i nogle tilfælde afhjælpe disse problemer.

Både udredning og akut behandling tager udgangspunkt i en døgndiuresemåling [1]. Herved fastslås, om der foreligger polyuri, og ved urinmolalitetmåling udelukkes osmotisk diurese. Polyuri (> 80-100 ml/kg/døgn) og lav urinmolalitet (< 150 mosm/kg) er diagnostisk for DI. Differentiering mellem

neurogen og nefrogen DI samt primær polydipsi stilles principielt ved tørsteprover og efterfølgende desmopressin-test. I dette tilfælde var pigen svært hypertont dehydreret med fortsat lav urinmolalitet på diagnosetidspunktet, hvilket udelukker primær polydipsi. Hvis desmopressin-behandling viser sig uden effekt på urinmolaliteten, kan diagnosen nefrogen DI stilles.

Hos børn < 5 år med uklar ætiologi eller med positiv familieanamnese tilrådes det desuden at supplere den kliniske diagnose med molekylærgenetiske undersøgelser, herunder undersøgelse af de kodende gener for antidiuretisk hormon, AVPR2 og AQP2 [9].

Korrespondance: Søren Rittig, Børneafdeling A, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: rittig@ki.au.dk

Antaget: 29. april 2004  
Interessekonflikt: ingen angivet

### Litteratur

- Robertson GL. Differential diagnosis of polyuria. *Annu Rev Med* 1988;39:425-42.
- Rittig S, Robertson GL, Siggaard C et al. Identification of 13 new mutations in the vasopressin-neurophysin II gene in 17 kindreds with familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1996;58:107-17.
- Kamperis K, Siggaard C, Herlin T et al. A novel splicing mutation in the V2 vasopressin receptor. *Pediatr Nephrol* 2000;15:43-9.
- Vargas-Poussou R, Forestier L, Dautzenberg MD et al. Mutations in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1855-1862.
- Morello J, Bichet D. Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol* 2001;63:607-30.
- Van Lieburg AF, Verdijk MA, Knoers W et al. Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in the aquaporin 2 water-channel gene. *Am J Hum Genet* 1994;55:648-52.
- Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin North Am* 1997;81:585-609.
- Magaldi AJ. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1903-5.
- Baylis PH, Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 1998;79:84-9.

## Noninvasiv føtal RhD-genotypning hos en tidligere Rhesus-immuniseret gravid kvinde

Stud.scient.san. Maciej Bogdan Maniecki,  
overlæge Holger Jon Møller & overlæge Kristjar Skajaa

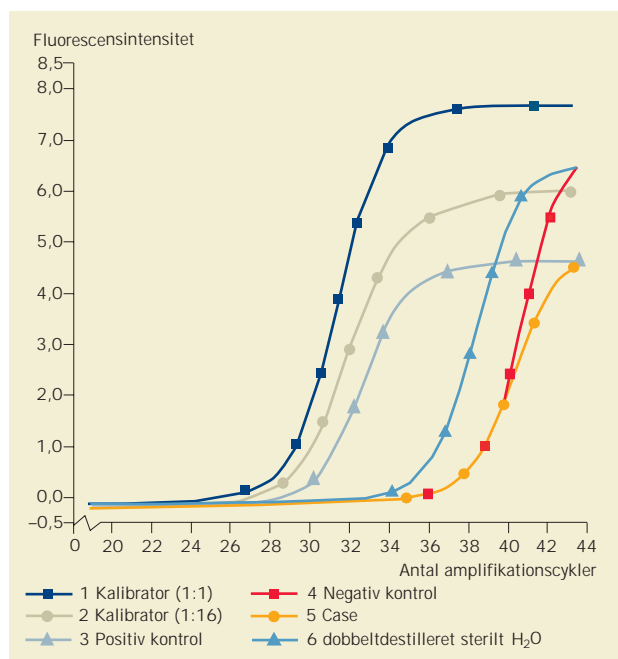
Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,  
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Biokemisk  
Afdeling (Nørrebrogade), og  
Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Klinisk Immunologisk  
Afdeling og Gynækologisk-obstetriske Afdeling Y

På trods af forebyggende anti-D-immunglobulin-profylakse skønnes det, at op mod 100 gravide kvinder i Danmark årlig

udvikler betydende Rhesus-immunisering (Rh-immunisering). Ved efterfølgende graviditeter er det nødvendigt at bestemme den føtale rhesus D (RhD)-blodtype, hvis faderen er sandsynlig heterozygot med hensyn til *RHD*-genet. Hvis faderen er homozygot med hensyn til *RHD*-genet, vil fostret altid være RhD-positivt. I de senere år har det været muligt at undersøge den føtale *RHD*-genotype ved invasiv prænatal diagnostik (f.eks. chorion villus-biopsier eller amniocentese) [1].

De invasive undersøgelser indebærer dog en risiko for abort/præterm fødsel [2] og føtomaternel blødning [3].

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | KASUISTIK



Figur 1. Føtal *RHD*-genotyping ved oprensning af føtal DNA fra en RhD-negativ kvinde i 26. svangerskabsuge. *RHD*-genotyping blev foretaget ved real-time qPCR (LightCycler teknologi) af *RHD*-intron 4. Amplifikationskurver for positive prøver stiger ved cyklusnummer 26-30. Den analyserede prøve tolkedes som værende RhD-negativ, hvilket var i overensstemmelse med resultatet af den serologiske undersøgelse post-partum.

Bestemmelse af fosterets *RHD*-genotype via noninvasive metoder vil derfor have vægtige kliniske implikationer.

I 1997 viste *Lo et al* tilstedeværelsen af cellefrit føtal DNA i maternelt plasma [4] og året efter beskrev samme gruppe et fluorescensbaseret polymerasekædereaktion (PCR)-*assay* til at detektere føtale *RHD*-specifikke genskvenser i plasma hos gravide RhD-negative kvinder [5].

### Sygehistorie

En 28-årig, tredjegangsgavid kvinde blev i foråret 2003 fulgt i svangreambulatoriet på grund af Rh-immunisering under den anden graviditet i 2001. I løbet af den anden graviditet fik kvinden stigning i anti-D til en titer på op til 4.096. Kvinden blev fulgt med serielle amniocenteser, og bilirubinkoncentrationen i fostervandet aftog tilfredsstillende. På grund af mistanke om intrauterin væksthæmning blev fødslen imidlertid sat i gang i uge 36 + 3. Der blev foretaget udskiftningstransfusion af barnet lige efter fødslen. Faderen var sandsynlig heterozygot med hensyn til *RHD*-genet.

I tredje graviditet blev kvinden derfor tilbudt amniocentese for at bestemme fosterets *RHD*-genotype. Det afslog kvinden imidlertid, og hun blev derfor kontrolleret i henhold til afdelingens instrukser for håndteringen af graviditeter med potentiel immunisering med ultralyd-Doppler-undersøgelse og måling af peak-systolisk blodhastighed i arterie cerebri media. Der blev derudover taget en blodprøve fra kvinden selv med henblik på noninvasiv bestemmelse af fosterets

*RHD*-genotype ved opformering af føtal DNA fra maternelt plasma med PCR-teknologi (Figur 1). Analysemetoden var dog på dette tidspunkt ikke valideret i en sådan grad, at svaret kunne danne grundlag for en klinisk beslutning. Graviditeten udviklede sig normalt uden stigning i anti-D og uden tegn på anæmi hos fosteret vurderet ved de ovennævnte ultralydmålinger. Fødslen begyndte med spontan vandafgang i uge 37 + 3 og forløb uden komplikationer. En navlesnorsblodprøve viste normal hæmoglobin- og bilirubinkoncentrationer, og direkte Coombs test var negativ. Den serologiske *RHD*-fænotypning viste i overensstemmelse med den prænatale genetiske undersøgelse af føtal DNA i moderens plasma, at barnet var RhD-negativt.

### Diskussion

I dag kan den føtale *RHD*-genotype bestemmes med molekylærbiologisk teknik på materiale udtaget ved chorion villus-biopsi eller amniocentese. Disse invasive procedurer indebærer dog en vis risiko for abort/præterm fødsel og føto-maternel blødning, der yderligere kan stimulere til anti-D-dannelse. Såfremt undersøgelsen viser, at der er tale om et RhD-positivt foster, bliver der foretaget løbende kontrol med ultralyd-Doppler-målinger af blodets hastighed i fosterets arterie cerebri media med henblik på i tide at opdage begyndende anæmi hos fosteret. Ved fremtidig adgang til noninvasiv Rh-diagnostik baseret på opformering af føtal DNA fra maternelt plasma ved PCR-teknologi undgår kvinden at tage stilling til en risikabel invasiv prøvetagning. Desuden undgår man de overflødige undersøgelser i løbet af graviditeter med et RhD-negativt foster, som denne sygehistorie vidner om.

Denne nye undersøgelsesmetode giver ydermere mulighed for at iværksætte en optimal profylaktisk behandling af RhD-negative kvinder, der er gravide med RhD-positive fostre i 28. og 34. svangerskabsuge, som anbefalet [6].

Korrespondance: *Maciej Bogdan Maniecki*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: maniecki@maniecki.dk

Antaget: 15. juli 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Bennett PR, Le Van Kim C, Colin Y et al. Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. *N Engl J Med* 1993;329:607-10.
- Wilson RD. Amniocentesis and chorionic villus sampling. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:81-6.
- Tabor A, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:528-34.
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-7.
- Lo YM, Hjelm NM, Fidler C et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339:1734-8.
- Crowther CA, Keirse MJ. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2000.Oxford: Update Software.