

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

tilfælde beskrevet ulceration med udvikling af rektovesikal fistel, peritonit og fistel gennem analsfinkteren.

Der er kun rapporteret om malignitet i et tilfælde, og her var den ektopiske ventrikelslimhinde af pylorustypen [4].

I flere tilfælde anbefales behandling med H₂-antagonister eller protonpump hæmmere med henblik på at stoppe blødningerne, hele ulcerationerne og lindre smerterne [3]. I det her omtalte tilfælde kom syrereduktion ikke på tale, da der kun blev påvist let rødme i den omgivende slimhinde, og det ektopiske væv uproblematisk kunne recesseres radikalt ved hjælp af endoskopisk mukosektomi.

Korrespondance: *Saeid Aslani*, Hasselvænget 42, DK-4300 Holbæk.
E-mail: saslani@hotmail.com

Antaget: 19. august 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Srinivasan R, Loewenstine H, Mayle JE. Sessile polypoid gastric of rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2003;123:222-4.
2. Devereaux CE, Devereaux RG. Heterotopic gastric mucosa of the rectum with a review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:41-5.
3. Kestenberg A, Marino G, Lima E et al. Gastric heterotopic mucosa in the rectum with helicobacter pylori-like organisms: a rare cause of rectal bleeding. *Int J Colorect Dis* 1993;8:9-12.
4. Wolff M. Heterotopic gastric epithelium in the rectum: a report of three new cases with a review of 87 cases of gastric heterotopia in the alimentary canal. *Am J Clin Pathol* 1971;55:604-16.
5. Thompson RJ, Charlton FG, Jaffray B. Acid-secreting rectal duplication cyst with associated peptic ulcer eroding through the anal sphincters. *J Pediatr Surg* 2002;37:E37.

Kongenit nefrogen diabetes insipidus

En fire måneder gammel pige med forsinket psykomotorisk udvikling

Reservelæge Søren Hagstrøm, afdelingslæge Charlotte Siggaard, reservelæge Konstantinos Kamperis, cand.scient. Jane H. Christensen & overlæge Søren Rittig

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Børneafdeling A

Diabetes insipidus (DI) er en sjælden sygdom, der er karakteriseret ved polyuri og polydipsi. Ud fra den patofysiologiske årsagsmekanisme kan DI inddeles i tre typer: 1) insufficient produktion af antidiuretisk hormon fra neurohypofysen (= neurogen DI), 2) manglende antidiuretisk effekt af hormonet på epitelet i nyrenes samlerør (= nefrogen DI) og 3) excessiv væskeindtagelse (= primær polydipsi) [1]. De to første typer findes i arvelige former.

Arvelig neurogen DI kendes i en autosomal dominant og recessiv form, som begge skyldes mutationer i genet, der koder for antidiuretisk prohormon [2]. Arvelig nefrogen DI findes i to former, dels en X-bunden recessiv form forårsaget af defekter i AVPR2-genet, som koder for V₂-receptoren [3], dels en autosomal form (recessiv/dominant) forårsaget af mutationer i AQP2-genet, der koder for den antidiuretisk hormonregulerede vandkanal aquaporin 2 [4]. Der er indtil nu beskrevet 29 forskellige sygdomsfremkaldende mutationer i AQP2-genet, hvoraf de 26 fører til en autosomal recessiv nedarvning af nefrogen DI, og tre fører til en dominant nedarvning [5]. Med følgende sygehistorie ønsker vi at gøre opmærksom på kongenit nefrogen diabetes insipidus, som på

trods af sin lave prævalens er en differentialdiagnose, man bør tænke på hos både drenge og piger.

Sygehistorie

En fire måneder gammel pige blev henvist af egen læge til et pædiatrisk ambulatorium pga. forsinket psykomotorisk udvikling. Pigen blev født ved en ukompliceret fødsel (para III, gestationsalder 42 + 0, fødselsvægt 3.980 gram, fødselslængde 56 cm, hovedomkreds 34 cm). Forældrene var af tyrkisk oprindelse og beslægtede (fætter/kusine). Der var ingen familiære dispositioner, og de to ældre søskende var raske. I løbet af de første levemåneder var barnet påfaldende slapt. Desuden var der opkastninger efter hvert måltid uafhængigt af typen af modermælkserstatning. Barnets trivsel var ikke påvirket.

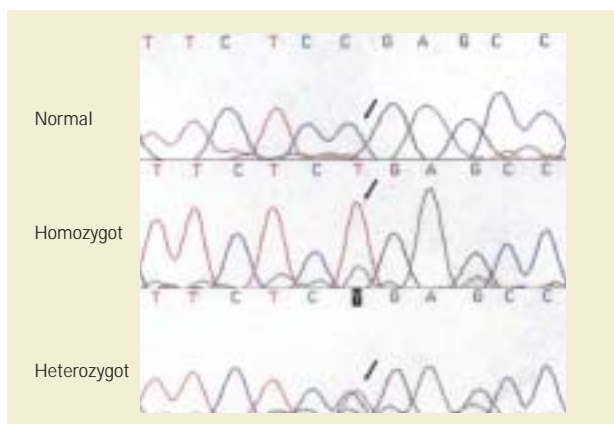
Objektivt fandtes: hovedomkreds: 39,9 cm (- standard-deviation (SD)), vægt: 6.100 g (+ 2 SD), længde: 66 cm (+ 2 SD). Pigens udseende var ikke dysmorf, men hun var universelt hypoton, havde dårlig hovedkontrol, dårlig udviklet blikkontakt og skelede desuden på venstre øje. Den anteriore fontanelle var normal. Kropstemperaturen var 39,6°C, uden at pigens virkede infektiøs, og uden at der kunne påvises infektionsfokus.

Resultaterne af blodprøverne fremgår af **Tabel 1**. Der var overraskende en meget høj p-Na (= 175 mmol/l), som sammen med let forhøjet p-carbamid (= 8,9 mmol/l) indikerede svær hypertont dehydrering. Samstemmende målttes efterfølgende stærkt forhøjet plasmaosmolalitet (= 366 mosm/kg). Der blev

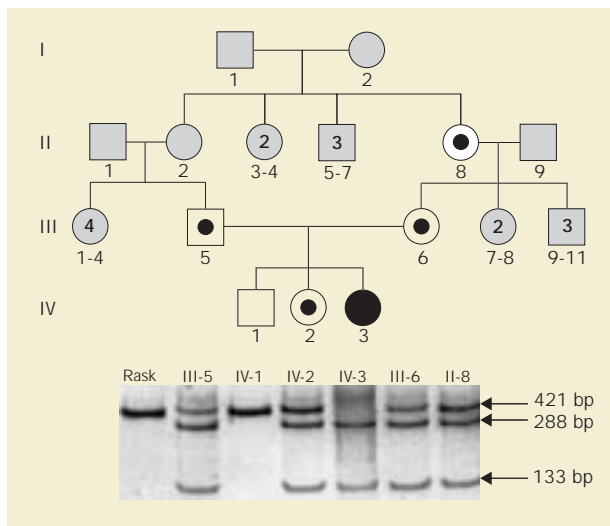
VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Tabel 1. Et udsnit af de målte urin- og blodværdier.

	p-Na ⁺ mmol/l	p-Cl ⁻ mmol/l	p-K ⁺ mmol/l	p-kreatinin μmol/l	p-karbamid mmol/l	p-Ca ²⁺ mmol/l	Plasma- osmolalitet mosm/kg	Urin- osmolalitet mosm/kg	C-reaktivt protein nmol/l	Leuko- cytter 10 ⁹ /l
Ambulatorium	175	133	4,3	-	-	-	-	-	<48	-
Indlæggelse	186	133	4,1	38	8,9	-	366	73	<48	23,03
Dag 1	183	133	3,2	31	6,7	1,44	372	132	<48	15,32
Dag 7	146	102	3,9	-	-	1,34	-	-	<48	-
Dag 14	143	-	4	21	4,6	-	-	-	-	-



Figur 1. Udsnit af elektroferogrammer fremkommet ved sekventering af exon 1 fra AQP2-genet. Øverste panel viser sekvensen hos en rask kontrolperson. Pilene viser lokaliseringen af nukleotidsubstitution 324C→T, som ses i en allel hos en heterozygot bærer af sygdomsgenet (nederste panel) og i begge alleler hos en pige med svær nefrogen DI (midterste panel). Mutationen introduceres af et stopkodon, hvilket medfører trunkering af aquaporin 2-proteinet.



Figur 2. Øverst: Stamtræ for tyrkisk familie med AQP2-mutation. Faderen (III-5), moderen (III-6), mormoderen (II-8) og den ældste datter (IV-2) er bærere af mutation i AQP2-genet (delvist fyldt symbol). Probanden (IV-3) er homozygot for samme mutation (fyldt symbol). Sønnen (IV-1) har normal genotype. Nederst: Restriktionsenzymkløvnin (Ddel) af exon 1 fra de seks undersøgte familiemedlemmer. 324C→T-mutationen introducerer et Ddel-kløvningssted. Dette medfører, at der i forhold til kløvnin af det normale produkt, hvor exon 1 forbliver ukløvet (421 basepar), fremkommer to ekstra bånd på ca. 288 og 133 basepar hos de heterozygote. Hos den homozygote proband (IV-3) mangler båndet på 421 basepar helt.

anlagt et blærekateter, og urinosmolalitet blev målt til 73 mosm/kg, u-Na til 10 mmol/l, mens timediuresen var 48 ml svarende til 189 ml/kg/døgn. Døgnurinopsamling viste polyuri (154 ml/kg/døgn) og dårligt koncentreret urin (132 mosm/kg), hvilket bekræftede diagnosen. Der blev givet 1 μg desmopressin intravenøst ×4 daglig uden effekt på diurese eller urinosmolalitet. Basal p-antidiuretisk hormon var høj (24 pg/ml).

Der blev primært igangsat parenteral rehydrering (NaCl, 100 mmol Na/l) under hyppig kontrol af væsketal, vægt og blodtryk, og herved sås et langsomt fald i p-Na over de følgende dage (Tabel 1). P-Na og kropstemperaturen var normaliseret på syvendedagen. Herefter påbegyndtes behandling med thiazid, spironolacton og indometacin, og døgndiuresen faldt fra 1.500 ml til 1.000 ml. Pigen blev udskrevet i velbefindende efter 14 dage.

Ved ultralydskanning af cerebrum, nyrer og urinveje fandt man intet abnormt. Desuden blev adrenokortikotrop hormon, T3, T4, TSH, renin, cortisol, prolactin og toxoplasmose, *other agents*, rubella, cytomegalovirus og herpesvirus kontrolleret; alle var normale. Fravær af symptomer hos forældrene udelukkede med stor sandsynlighed en mutation i AVPR2-genet, idet denne nedarves X-bunden recessivt. Yderligere tydede oplysningen om forældrenes konsangvinitet på en autosomal recessiv arvegang og dermed en mutation i AQP2-genet [6]. Vi foretog derfor sekvensanalyse af AQP2-genet ud fra genomisk DNA oprenset fra etylendiamintetraacetatblod. Denne analyse viste, at pigen var homozygot for en punktmutation i AQP2-genet (324C→T). Mutationen introducerer et præmaturt stopkodon, hvilket medfører trunkering af aquaporin 2-proteinet [4] (Figur 1). Mutationen blev bekræftet i et restriktionsenzymassay (Figur 2). Efterfølgende undersøgtes pigens to søskende, forældrene og mormoderen (Figur 2). De havde normal urinkoncentrationsevne og alle fandtes heterozygote for mutationen undtagen pigens bror (IV-1), som havde normal genotype (Figur 1 og Figur 2).

To år og tre måneder gammel var pigens vægt 10,9 kg (-2 SD). Den mentale tilstand herunder sprogudviklingen var fortsat ikke alderssvarende, men udviklingen var positiv og fremadrettet. Den motoriske udvikling var ligeledes forsinket: kunne gå 20 måneder gammel. Hun fik da amilorid 1 mg × 3 dagl. og hydrochlorthiazid 12 mg × 3 dagl.

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

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].

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