

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Ved rutineblodprøver i november 2004 blev der fundet en forhøjet ALAT på 400 U/l, som steg yderligere til 1.630 U/l, mens bilirubinstatus var normal. Patienten var asymptomatisk. Blodprøver var positive for anti-HCV og HCV-RNA (genotype 1). Andre årsager til viral hepatitis blev udelukket.

Patienten var ikke tidligere blevet undersøgt for HCV, men undersøgelse af en tre måneder gammel kryopræservede blodprøve var negativ for både anti-HCV og HCV-RNA.

Patienten var homoseksuel og havde en fast partner. Han havde aldrig fået blodtransfusioner eller haft intravenøs stofmisbrug. Patientens partner var ikke undersøgt for HCV-infektion.

### Diskussion

Hvordan HCV overføres seksuelt er ukendt. HCV-RNA er detekteret i både spyt og sæd [5], men det er uvist, om den sjældne seksuelle transmission skyldes få infektive virioner i sæd/vaginalsekret eller mangel på modtagelige celler i slimhinden. Risikofaktorer for seksuel transmission af HCV har i seroprævalensstudier været multiple seksuelle partnere, samtidig infektion med anden kønssygdom og hiv-ko-infektion [2].

Hvordan hiv faciliterer seksuel transmission af HCV er uvist. Patienter, der er koinficerede med hiv og HCV, har en højere koncentration af HCV i serum, men ikke i sæd, end patienter med HCV-monoinfektion [5].

I de i uddandet kasuistisk beskrevne tilfælde af akut hepatitis C blandt hiv-inficerede homoseksuelle mænd havde de fleste patienter oplyst, at have haft ubeskyttet anal samleje, ofte med adskillige partnere, men også en høj forekomst af en

anden samtidig kønssygdom, specielt primær syfilis, er beskrevet [3, 4].

Ingen af de fire patienter, der er omtalt her, havde en anden samtidig kønssygdom, men patient nr. 1 havde omkring fem måneder inden, han blev diagnosticeret akut HCV-positiv, haft akut hepatitis A, som led i den epidemi af seksuelt overført hepatitis A, der var i København i 2004.

Patient nr. 1 og nr. 2 havde mange skiftende partnere, mens både patient nr. 3 og nr. 4 levede i fast parforhold. Patienternes partnere var ikke blevet testet for HCV. De fire sygehistorier understreger vigtigheden af at være opmærksom på HCV som en mulig seksuelt overført sygdom, særligt hos hiv-inficerede homoseksuelle mænd, og understreger specielt også behovet for fortsat oplysning om sikker sex blandt hiv-inficerede.

Korrespondance: Lars Peters, Epidemiklinikken M 5132, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: larspeters@dadlnet.dk

Antaget: 8. november 2005

Interessekonflikter: Bjarne Ørskov Lindhardt har inden for de seneste fem år modtaget forskningsmidler fra Roche A/S og Schering-Plough A/S.

### Litteratur

- Alary M, Joly JR, Vincelette J et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men. *Am J Pub Health* 2005;95:502-5.
- Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ et al. Sexual transmission of hepatitis-C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore – An analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995;171:768-75.
- Gilleece YC, Browne RE, Asboe D et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Def Syndr* 2005;40:41-6.
- Ghosh J, Pierre-Francois S, Thibault V et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *Hiv Med* 2004;5:303-6.
- Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M et al. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 2000;356:42-3.

## Blaus syndrom hos enæggede tvillinger

Overlæge Nils Milman, afdelingslæge Annette Hansen, molekylærbiolog Thomas van Overeem Hansen, 1. reservelæge Keld-Erik Byg & overlæge Ole Haagen Nielsen

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Afsnit for Lungetransplantation, Reumatologisk Afdeling og Klinisk Biokemisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Reumatologisk Afdeling, og Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling

Blaus syndrom er en sjældent forekommende, granulomatøs sygdom, som er karakteriseret ved triaden: ledaffektion med granulomatøs arthritis, hudaffektion med eksantem og øjensymptomer med uveitis [1, 2]. Sygdommen debuterer tidligt i

barndommen og medfører behov for livslang kontrol og behandling.

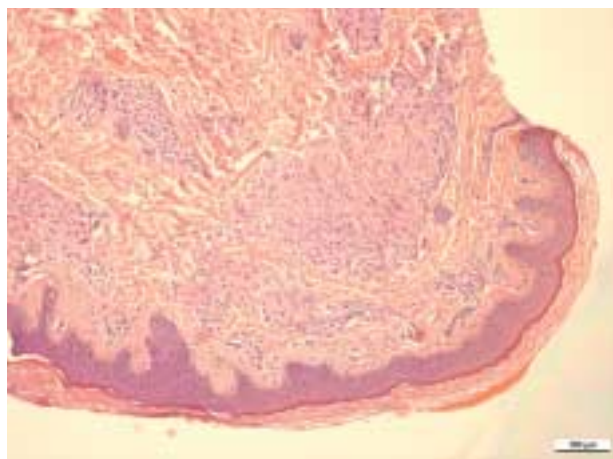
Sygdommen er genetisk og skyldes mutationer på *CARD15*-genet (kromosom 16q) i codon 334. De to dominerende sygdomsassocierede mutationer er R334W og R334Q [3, 4]. Sygdommen nedarves autosomal dominant. Der er ikke tidligere beskrevet patienter med Blaus syndrom i Danmark. Her beskrives sygdommen hos monozygote tvillinger.

### Sygehistorier

Sygehistorierne for de to patienter er næsten identiske, hvorfor de refereres under et.

Patienterne blev født ved kejsersnit, og da de var et år gamle fandt sygdomsdebutten sted i form af subakut ind-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK



**Figur 1.** Hudbiopsi fra eksantem hos tvilling A farvet med hæmatoxylin-eosin. I dermis ses multiple epitelioidcellegranulomer uden central nekrose med multinukleære kæmpeceller af Langhans' type. Der er få lymfocytter. Billedet er stillet til rådighed af overlæge, dr.med. Claus B. Andersen, Patologisk Institut, H:S Rigshospitalet.

sættende papuløst eksantem på truncus, hvilket blev tolket som varicellae. Eksantemet blegede af efter en uge. Der blev fundet perifer lymfeknudevulst, hævelse af venstre håndryg og halten, formentlig pga. arthritis i fodleddene. Endvidere var de intermitterende subfebrile. I 1,3 års-alderen sås epitelioidcellegranulomer i en hudbiopsi (**Figur 1**). Specialfarvning for mykobakterier viste syrefaste stave, men en dyrkning var negativ. Røntgenundersøgelse af thorax, lange rørknogler og knogleskintigrafi viste normale forhold. På mistanke om infektion med atypiske mykobakterier blev der givet anti-tuberkuløs behandling i ni måneder uden effekt. Der forekom recidiv af eksantem i ansigtet.

Da patienterne var 2,1 år gamle, blev der i en biopsi fra kutane noduli på låret konstateret epitelioidcellegranulomer uden nekrose (**Figur 1**). En dyrkning for mykobakterier var negativ. Både Mantoux-test og kutantest for atypiske mykobakterier var negative. Udredning for immundefekt var negativ. Røntgenundersøgelse af thorax gav mistanke om mediastinal lymfadenitis, og patienterne fik på ny antituberkuløs behandling i seks måneder. Samtidig påbegyndtes prednisolonbehandling 12,5 mg/dag, hvilket medførte partiel remission af symptomerne. Serum-angiotensinkonverterende enzym (SACE) og plasma-calcium var normale. En øjenundersøgelse viste normale forhold. Patienterne har siden været i prednisolonbehandling i vekslende dosering.

Da de var 3,8 år gamle påbegyndtes behandling med hydroxychloroquin, som seponeredes efter seks måneder pga. manglende effekt. Da de var 4,1 år gamle fik de pneumoni, og da de var 4,7 år gamle fik de variceller og intermitterende funktionsdyspnø. Da de var 5,3 år gamle, fik de flere nedre luftvejsinfektioner med pneumokokker. Efterfølgende fik de oral candidiasis. Da de var 6,5 år gamle, fik de bilateral sinusitis, og da de var 6,7 år gamle fik de tiltagende eksantem,

ledsytomer, febrilia og træthed. Prednisolonbehandling blev øget til 15 mg/dag. Da de var syv år gamle, påbegyndtes behandling med methotrexat 10-12,5 mg/uge, og prednisolonbeholdningen reduceredes. Patienterne fik gentagne nedre luftvejsinfektioner. En øjenundersøgelse, da de var 7,7 år gamle, viste normale forhold.

Da de var 8,4 år gamle, viste en lungefunktionsundersøgelse (LFU) normale værdier; det samme gjorde en røntgenundersøgelse af thorax. Øjensymptomer med uveitis debuterede, da de var 9,8 år gamle. En magnetisk resonans-skanning af orbitae og cerebrum viste normale forhold. Herefter var recidiverende uveitis dominerende i sygdomsbilledet og nødvendiggjorde intensivning af immunsuppressiv behandling. Fra patienterne var 14,2 år, til de var 15,3 år, blev de behandlet med ciclosporin A, der ikke havde effekt, men bevirkede fald i nyrefunktionen. Da de var 17 år gamle blev der påbegyndt behandling med eternacept 50 mg/uge under samtidig behandling med prednisolon 5 mg/dag og methotrexat 20 mg/uge. Eternacept medførte recidiverende infektioner og blev seponeret efter tre måneder. Herefter blev der påbegyndt behandling med infliximab 5 mg/kg hver sjette uge sammen med prednisolon 5 mg/dag og methotrexat 17,5 mg/uge. Der var god effekt af behandlingen. Ved den seneste kontrol i 20-års-alderen var patienterne i velbefindende uden symptomer. De fremtrådte normale af udseende og næsten normale af vækst: tvilling A: højde 166 cm, vægt 58 kg; tvilling B: højde 167 cm, vægt 60 kg. En knoglemineralskanning viste osteopeni, der blev behandlet med calcium og D-vitamin. Røntgenundersøgelse af thorax og LFU viste normale forhold.

En DNA-analyse viste, at patienterne var heterozygote for mutation R334W i *CARD15*-genet. En undersøgelse for *CARD15 single nucleotide polymorphism* (SNP) 8, 12 og 13 viste normale vildtyper.

### Familien

Patienternes far (højde 177 cm), mor (højde 165 cm) og syv år ældre bror (højde 176 cm) var raske. En DNA-analyse viste ingen R334W-mutation i *CARD15*-genet hos dem.

### Diskussion

Fra begyndelsen frembød patienterne diagnostiske problemer. Fundet af epitelioidcellegranulomer i gentagne biopsier kombineret med negative dyrkninger for mykobakterier og negativ Mantoux-test førte til, at man endte med arbejdsdiagnosen sarkoidose, der var acceptabel ud fra det aspekt, at den medikamentelle behandling af Blaus syndrom og sarkoidose er stort set identisk.

Begge patienter debuterede med typiske symptomer, makulopapuløst eksantem/erytem med vekslende udbredelse og arthritis med udtalt periartikulær hævelse pga. granulomatøs inflammation i de periartikulære strukturer. Sen debut af øjenaffektion i 7-10-års-alderen er beskrevet hos andre patienter med Blaus syndrom [1, 3].

Behandlingsstrategien ved Blaus syndrom er beskrevet i [2]. Patienterne har været i næsten livslang immunsuppressiv behandling med prednisolon og cytostatikum. Denne kombination var dog ikke tilstrækkelig til at kontrollere sygdomsaktiviteten uden betydelige bivirkninger. Behandling med hydroxychloroquin og ciclosporin var uden effekt.

Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  spiller en central rolle for dannelsen af epitelioidcellegranulomer [5]. Behandling med infliximab er effektiv ved svær sarkoidose og viste sig også hos disse tvillinger at være effektiv ved Blaus syndrom. Det er, så vidt vi ved, de første patienter, hos hvem behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmeren infliximab er anvendt med god effekt i modsætning til etnacept, der ikke havde den forventede virkning. Under fortsat infliximabbehandling har sygdomsaktiviteten kunnet holdes på et rimeligt niveau, og livskvaliteten har kunnet bevares. Den psykiske udvikling er forløbet normalt, og den somatiske udvikling er tilfredsstillende.

Incidens og prævalens af Blaus syndrom i Danmark er ukendt, men der er næppe tvivl om, at sygdommen er underdiagnosticeret. Mange Blaus syndrom-patienter har formentlig fået stillet diagnosen sarkoidose – og sarkoidose hos mindre børn bør derfor altid foranledige genetisk undersøgelse for Blaus syndrom. Den sygdomsassocierede mutation fandtes kun hos tvillingerne, og det drejer sig derfor om en de novo-mutation på *CARD15*-genets hot spot, et fænomen, der tidligere er beskrevet [3]. Genetisk undersøgelse for Blaus syndrom udføres på Rigshospitalet som rutineanalyse.

Som det fremgår af sygehistorierne, er prognosen på kort sigt god. Sygdommen kræver formentlig livslang behandling og kontrol. Vores og de i litteraturen beskrevne patienter med Blaus syndrom har været heterozygote for de sygdomsfremkaldende mutationer, hvilket der bør tages hensyn til ved genetisk rådgivning. Der bør være mulighed for at tilbyde prænatal diagnostik i afficerede familier.

Korrespondance: *Nils Milman*, Medicinsk Afdeling B 2142, H:S Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: milman@rh.dk

Antaget: 23. februar 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

1. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *J Pediatr* 1985;107:689-93.
2. Milman N, Byg K-E. Blaus syndrom – en genetisk betinget, kronisk granulomatøs sygdom. *Ugeskr Læger* 2006;168:3612-4.
3. Priori R, Bombardieri M, Spinelli FR et al. Sporadic Blau syndrome with a double *CARD15* mutation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21: 228-31.
4. Rose CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G, et al. Blau syndrome mutation of *CARD15/NOD2* in sporadic early onset granulomatous arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:373-5.
5. Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T et al. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor- $\alpha$  in patients with sarcoidosis. *Eur Resp J* 2003;21:421-8.

#### > AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge *Niels Jacob Eifer Møller*:

### Prognostic importance of systolic, diastolic and overall left ventricular dysfunction assessed with echocardiography after an acute myocardial infarction



Disputats

Forf.s adresse: Hjertemedicinsk afdeling B, HS: Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

E-mail: jem@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 27. oktober 2006, kl. 14.00, i Emil Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital.

Opponent: *Christian Hassager, Henrik Egeblad og Ib Abildgaard Jacobsen.*

Cand.psych. *Nicoline Marie Hall*:

### Spontane erindringer

En undersøgelse af involuntære erindrings neurobiologiske og fænomenologiske karakteristika  
Ph.d.-afhandling



Forf.s adresse: CFIN, bygning 30, Aarhus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Aarhus C.

E-mail: nicoline@pet.auh.dk

Forsvaret finder sted den 1. november 2006, kl. 14 i Auditorium F, kælderens under bygning 10, Aarhus Sygehus, Nørrebrogade 44, Aarhus

Bedømmere: *Per Fink*, mag.art. *Jesper Mogensén* og *Martin Ingvar*, Sverige.

Vejleder: *Albert Gjedde.*

Læge *Carsten Utoft Niemann*

### Serglycin – implications in granulogenesis of neutrophils

Ph.d.-afhandling

Forf.s. adresse: Magledalen 17, DK-2860 Søborg.

E-mail: niemann@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 11. oktober 2006.

Bedømmere: *Ole W. Petersen, Peter Hokland og Svein O. Kolset*, Norge.

Vejleder: *Niels Borregaard.*