

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

fredsstillende [5], har der været bekymringer om nikotinamids potentielle effekt på børns vækst [11] og på residual insulinsekretion [12]. Disse bekymringer har vist sig at være ubegrundede, og ingen bivirkninger blev påvist selv ved doser, der var 30-50 gange større end den anbefalede daglige dosis.

Den mislykkede bestræbelse på at kunne bekræfte fundene i dyreforsøgene kan enten skyldes de mindre doser brugt hos mennesker, eller at nikotinamid blev givet på et meget senere tidspunkt i sygdomsudviklingen hos mennesker end hos mus og rotter. En anden eventuel forklaring kan være artsrelaterede forskelle i selve de langerhanske øer. Det har for eksempel vist sig, at nikotinamid beskytter isolerede humane langerhanske øer mod kemikalieinduceret nekrose, men ikke mod cytokininduceret apoptose [13].

Vort arbejde viser, at det er muligt at gennemføre store stilede multinationale interventionsundersøgelser med det formål at forsinke eller forhindre type 1-diabetes. En vigtig lære fra DPT-1 og ENDIT er, at både dyreforsøg og små humane pilotforsøg kan være meget misvisende, og international konsensus angående størrelse, design og fortolkning af fremtidige pilotforsøg vil være nødvendig.

Korrespondance: Thomas R. Mandrup-Poulsen, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, DK-2820 Gentofte.
E-mail: tmpo@steno.dk

Antaget: 9. august 2004

Conflict of interest: The writing committee have no conflicts of interest to declare.

*) ENDIT Group:

Styregruppe: Jesper Reimers, Henrik B. Mortensen, Ole Andersen & Thomas Mandrup-Poulsen.

Deltagere: Ole Orved Andersen, Bent Brock-Jacobsen, Inger Brøndum, Jens Sandahl Christiansen, Peter Claes Eskildsen, Jeppe Gram, Lars Peter Hansen, Manny Harrestrup, Kjeld Helleberg, Jannik Hilsted, Jesper Johannesen, Timo Klinge, Søren Krabbe, Jørgen Kreutzfeldt, Niels A. Larsen, Hans Tage Lund, Jens Løchte, Birthe Macintyre, Sten Madsbad, Birgitte Marner, Margrethe Muff, Susanne

Munch, Ole Høther Nielsen, Birte Olsen, Carsten Pedersen, Birgit Peitersen, Hans Perrild, Inger Leer Petersen, Jette Vibe Petersen, Mariane Rix, Henrik Sardemann, Bent Stagegaard, Susanne Lanng Thorsteinsson.

Acknowledgements: We thank Stig Pramming for his support; the many ENDIT local investigators in 20 countries for their help in this study; and the many people who provided technical support. Above all, we thank participants and their families. The study was funded by the Juvenile Diabetes Research Foundation (4-2000-943) and the European Union (PL92 0957 and PL95 0771). Further support was given by Novo-Nordisk A/S as well as local funding bodies in the participating countries.

This article is based on a study first reported in The Lancet 2004, 363: 925-31. Reprinted with permission from Elsevier.

Litteratur

1. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG et al. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabet Care* 2001;24:398.
2. Pozzilli P, Browne PD, Kolb H. Metaanalysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM. *Diabet Care* 1996;19:1357-63.
3. Elliott RB, Pilcher CC, Fergusson DM et al. A population-based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Ped End M* 1996; 9:501-9.
4. Elliott RB, Chase HP. Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia* 1991;34:362-5.
5. Knip M, Douek IF, Moore WPT et al. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia* 2000;43:1337-45.
6. Gale EAM. Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetologia* 2003; 46:339-46.
7. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985;727:1-113.
8. Bingley PJ. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabet Care* 1992; 15:1313.
9. Bingley PJ. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997;46:1701.
10. Andersen L. Enzyme immunoassay for intact human insulin in serum or plasma. *Clinical Chemistry* 1993;39:578.
11. Petley A, Macklin B, Renwick AG et al. The pharmacokinetics of nicotinamide in humans and rodents. *Diabetes* 1995;44:152-5.
12. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *Diabetes* 1998;47:980-4.
13. Hoorens A, Pipeleers D. Nicotinamide protects human beta cells against chemically-induced necrosis, but not against cytokine-induced apoptosis. *Diabetologia* 1999;42:55-9.

Langvarigt udslæt som følge af cytomegalovirus-infektion hos immunkompetente patienter

Reservelæge Marianne Hald, ledende overlæge Tonny Karlsmark & overlæge Gregor B.E. Jemec

H:S Bispebjerg Hospital, Dermato-venerologisk Afdeling og Videncenter for Sårhelning, og Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Dermatologisk Funktion, Medicinsk Afdeling

Virusinfektioner er kendt for at kunne give anledning til mangfoldige og varierende kutane manifestationer. Nogle infektioner har udslæt som kardinalsymptom, mens andre

kun i udvalgte tilfælde manifesterer sig kutant og ofte uspecifikt. Følgende to sygehistorier omhandler cytomegalovirus (CMV)-infektion hos ikkeimmunsupprimerede patienter, hvor sygdommen primært gav sig til kende som et akut opstået udslæt.

Sygehistorier

I. En 34-årig kvinde havde mangeårig atopisk dermatit, specielt i ansigtet og på truncus, samt toksisk håndeksem. Patienten blev af en privatpraktiserende dermatolog behandlet med steroidcreme og UVB-lys.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Hun blev henvist til Dermatologisk Ambulatorium, Roskilde Amts Sygehus Roskilde, idet hun pludselig havde fået et udtalt generaliseret eksantem.

Ved den objektive undersøgelse fandt man, at det drejede sig om udtalte universelle eksematøse forandringer, der blev tolket som en forværring af den atopiske dermatit.

Patienten fortsatte primært uændret med lokal steroid- og lysbehandling, men med henblik på en intensiveret behandling med ciclosporin eller azathioprin blev der udtaget blodprøver med henblik på bl.a. måling af levertal (**Tabel 1**). Derved konstaterede man, at patienten havde en ti gange forhøjet transaminaseværdi. Dette gav anledning til en nærmere udredning af genesen til patientens leverpåvirkning. Anamnestisk var der ikke mistanke om alkoholmisbrug eller udsættelse for hepatotoksiske stoffer, herunder medicin eller naturpræparater. En ultralydskanning viste normale hepatiske forhold. Overvejelser om en viral årsag til transaminaseforhøjelsen førte til undersøgelse for hepatitis A, B og C, som alle var negative, og en serologisk undersøgelse for mononukleose var uden tegn på akut infektion. Samtidig blev der foretaget en serologisk undersøgelse for cytomegalovirus (CMV). Denne viste, at patienten havde en markant forhøjet IgM-værdi (tre arbitrære enheder), mens mængden af total CMV-antistof kun var moderat forhøjet (titer 40). Serologisk var disse fund forenelige med en primær infektion med CMV.

Ved en fornyet undersøgelse halvanden måned senere viste det sig, at IgM-værdien var faldet til to, hvilket understregede, at der havde været tale om akut primær CMV-infektion. Patientens forhøjede leverparametre var fuldt forenelige med en CMV-infektion og understøttede diagnosen. Uden yderligere behandlingstiltag blegede patientens hudmanifestationer af over de næste fire uger, samtidig med at leverparametrene normaliseredes. Man tolkede derfor, at disse akutte hudforandringer måtte være udløst af CMV-infektionen.

II. En 35-årig mand, tidligere hudrask, fik kvalme og kastede op. Efter en uge fik han feber og muskel- og ledsmerter. Få dage senere fik han et universelt udslæt, der startede perifert og med udtalt hudkløe. Ved indlæggelsen fandt man, at patienten havde en generel urtikariel reaktion med ødem af mundhule og læber samt håndflader og fodsåler. Patienten blev behandlet med antihistamin og lokalsteroid. Paraklinisk påvistes der forhøjede transaminaseværdier og basiske fosfataseværdier (Tabel 1). Med henblik på udredning af de forhøjede levertal fik patienten foretaget en ultralydundersøgelse af leveren, men resultatet var upåfaldende. Man undersøgte patienten for mononukleose og hepatitis B, og begge prøver var negative. Den serologiske undersøgelse for CMV viste, at patienten havde en svag positiv IgM-værdi (en arbitrær enhed), mens den totale antistof titer var stærkt forhøjet (titer 2.560). Serologisk var disse værdier forenelige med en sekundær infektion (reaktivering eller reinfektion) af CMV. De påvirkede leverparametre understøttede, at der var tale om en

Tabel 1. Blodprøvesvar ved symptomdebut.

	Patient 1	Patient 2
ALAT, U/l (<55)	543	412
BASF, U/l (80-275)	235	693
Bilirubin, µmol/l (4-22)	9	10
C-reaktivt protein, mg/l (<5)	11	16
Leukocytter, 10 ⁹ /l (3,0-11,0)	5,5	13,6
CMV-IgM, arbitrære enheder ^a	Positiv: 3 Positiv: 2 ^c	Positiv: 1
CMV-total, titer ^b	40 40 ^c	2.560

a) CMV IgM-antistof. Positivt resultat viser, at patienten har eller nylig har haft en primær eller sekundær CMV-infektion. 1-5% af raske personer er CMV IgM-positive pga. en nylig overstået asymptomatisk primær eller sekundær infektion, dog med lave antistofværdier.

Primær CMV-infektion: CMV-IgM bliver positiv 1-3 uger efter sygdomsdebut. Reaktiviteten er ofte stærk (3-4 arb. enh.) i de første uger og ophører sædvanligvis 3-6 måneder efter infektionen, men kan vedblive i >1 år, specielt hos immunsupprimerede patienter. CMV-total-antistoftiteren vil være lav de første par måneder efter primærinfektionen (5-320).

Sekundær CMV-infektion (reaktivering eller reinfektion): CMV-IgM bliver kun positiv hos få af de immunkompetente personer. Den er ofte svag (1-2 arb. enh.) og ophører ofte efter få uger.

b) CMV-total-antistof. Titer 5-640: Patienten har eller har haft primær infektion med CMV.

Titer ≥1.280 betyder, at patienten har eller nylig har haft sekundær infektion (reaktivering eller reinfektion), idet der ikke ses så høje titre i forløbet af en primær infektion. Forhøjet værdi pga. sekundær infektion begynder 1-4 uger efter symptomdebut. Titerværdien falder oftest gradvis til ≤640 i løbet af få måneder, men kan forblive høj i >1 år.

c) Cytomegalovirus (CMV)-antistoftiter målt igen efter syv uger.
ALAT: alaninaminotransferase. BASF: basisk fosfatase.

CMV-infektion. Sygdomsbilledet blev diagnosticeret som værende udløst af CMV.

Patientens hud glattedes i løbet af godt en uge uden yderligere behandlingstiltag, samtidig med at leverparametrene faldt.

Diskussion

CMV er et dobbeltstregnet DNA-virus, som tilhører herpesvirusfamilien. Infektion forekommer udbredt i befolkningen og kan erhverves hele livet. CMV persisterer efter primærinfektionen i en latent form med risiko for, at en reaktivering kan finde sted, typisk i forbindelse med et svækket immunforsvar.

CMV-sygdom kan optræde i forbindelse med en primær infektion eller som led i en reaktivering eller eventuelt en reinfektion [1]. De rapporterede symptomer er oftest observeret hos immunsupprimerede voksne og neonatale børn, hvor der kan opstå symptomer fra mange forskellige organer inklusive huden. Den immunkompetente patient, som inficeres med CMV-virus, vil ofte være asymptomatisk eller have ukarakteristiske manifestationer som almen utilpashed, langvarig feber, træthed, lymfadenit, leverpåvirkning og splenomegali, og sygdomsbilledet kan klinisk minde meget om mononukleose [2].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Ovenstående sygehistorier illustrerer, at CMV kan give anledning til langvarige og udtalte dermatologiske manifestationer hos immunkompetente patienter. Sygdomsbilledet er varierende, og der er tidligere beskrevet efflorescenser hos immunkompetente patienter, svarende til de forandringer, man ser ved erythema multiforme, morbilli og rubella [3, 4].

Det er i en tidligere undersøgelse beskrevet, at op til 20% af de immunkompetente patienter med serologisk verificeret CMV-sygdom på et tidspunkt havde kutane manifestationer [5]. Disse blev beskrevet som makulopapulære og flygtige af karakter, varende op til et døgn og hyppigt i forbindelse med behandling med ampicillin, svarende til det rash, der kan ses i forbindelse med ampicillinbehandling ved mononukleose.

Man fandt desuden, at ca. 90% af de immunkompetente patienter havde forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) i forbindelse med CMV-sygdom, og basisk fosfatase (BASF)-forhøjelse blev observeret hos 57% [5]. Hos vores to patienter blev der påvist påvirkede leverparametre med henholdsvis forhøjet ALAT og forhøjet ALAT og BASF. Værdierne faldt sideløbende med at huden normaliseredes.

På baggrund af de uspecifikke symptomer på CMV-sygdom, bør den have in mente som differentialdiagnose hos

uafklaret inficerede patienter. Sygehistorierne illustrerer, at hos patienter med nyttilkommet universelt udslæt eller forværring af kendt udslæt som f.eks. atopisk dermatitis, kan en undersøgelse for CMV være indiceret, specielt hvis man i forbindelse hermed finder forhøjede leverparametre.

Korrespondance: *Marianne Hald*, Nøjsomhedsvej 16, 3. tv., DK-2100 København Ø. E-mail: marianne_hald@dadlnet

Antaget: 5. maj 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

En fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Diosi P. 100 years of cytomegalovirus research: an overview. *Rom J Virol* 1995; 46:75-84.
2. Hansen KK, Backer V, Skinhøj P. Cytomegalovirus-infektion. *Ugeskr Læger* 1993;155:2679-8.
3. Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. Erythema multiforme associated with cytomegalovirus infection in non immunosuppressed patients. *Dermatology* 2001;203:299-302.
4. Seishima M, Izumi T, Oyama Z. Rubella-like or morbilliform eruptions in non immunosuppressed patients with positive IgM antibody to cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001;144:203-4.
5. Bonnet F, Neau D, Viallard JF et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne* 2001;152:227-35.

Et tilfælde med primært kutant karcinosarkom

1. reservelæge Karin M. Dorsche &
reservelæge Henrik P. Dyreby

Odense Universitetshospital, Plastikkirurgisk Afdeling Z

Primært kutant karcinosarkom er en yderst sjælden malign bifasisk tumor, der er opbygget af en epitelial og en mesenkymal komponent, som begge er maligne. Indtil nu er der kun rapporteret om ganske få (23) tilfælde af denne type hudtumor i litteraturen [1]. Den har modsat de systemiske karcinosarkomer en god prognose.

Sygehistorie

En 59-årig mand fik i 1988 fjernet en uidentificeret tumor på næsen. Manden henvendte sig igen 15 år senere med en tumor i cikatricen på venstre side af næsen. Tumoren blev beskrevet som en 1½×2 cm stor nodulær rødlig tumor. Manden havde selv i ca. et års tid forud for henvendelsen bemærket en gevækst, som voksede på siden af næsen. En primær biopsi viste basalcellekarcinom. Der blev foretaget excision af tumoren i en halv centimeters afstand. Histologien blev efter excisio-

nen ændret til et primært karcinosarkom i huden. Tumorprocessen gik fokalt til bunden af resektatet, hvorefter der blev foretaget yderligere reexcision i en centimeters afstand. Det endelige histologiske var viste frie resektionsrande. Manden havde ved klinisk undersøgelse ingen tegn på spredning af sygdommen i form af forstørrede lymfeknuder.

Histopatologi

Under en polypoid hvælvet overflade sås med en grænsezone til en uafficeret epidermis en bifasisk tumor opbygget af en epitelial og en mesenkymal komponent.

Den epiteliale komponent voksede i retikulære strøg og sprosser, stedvis i større og mindre afrundede øer gennem dermis og subcutis. I områder sås et trikoepiteliomlignende vækstmønster og fokal imitation af bulbus-papillkonfiguration. Overordnet fremtrådte tumorvævet basaloidt, men stedvis med en vis planocellulær differentiering og fokal keratinisering. I ganske få, små områder sås sebaceøs differentiering. Cellerne var relativt ensartede med sparsom kernepleomorfi og en del mitoser. Der var enkeltcellenekroser, og i de lidt større tumorøer var der yderligere konfluerende, central nekrose. De epiteliale tumorstrøg og øer var omskudet af en cel-