

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

miske områder. Det vides ikke, om patienten var hiv-positiv. Han blev sat i antituberkuløs behandling og fik foretaget yderligere revision, og affektion blev aftaget.

Infektionen gav destruktion af talokruralledet og subtalærledene, og patienten fik efterfølgende foretaget talokrural og subtalær artrodese. Dyrkninger fra denne operation var negative.

Diskussion

Antallet af ekstrapulmonal tuberkulose i Danmark har været faldende fra 1972 til 1987, men i perioden 1990-1992 blev der rapporteret om et stigende antal tilfælde, især blandt indvandrere [4]. Som det fremgår af **Figur 1** er denne udvikling fortsat frem til 1998. Det antages, at stigningen skyldes den større immigration fra endemiske tuberkuloseområder, da indvandrere ofte har en højere forekomst af ekstrapulmonal tuberkulose og i mindre grad har den øgede forekomst af hiv [3]. Der ses en faldende tendens hos indvandrere siden 1998 i modsætning til hos danskere, hos hvem der ikke er nogen sikker nedgang, men snarere er en stagnerende tendens (data fra Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut). Denne udvikling kan muligvis forklares med øget opmærksomhed på sygdomsmanifestationerne hos indvandrere og mindsket indvandring. Udviklingen hos danskerne stemmer godt

overens med, at man i de seneste år har set en stagnation i pulmonal tuberkulose hos danskere, således at antallet er faldet hos den ældre og steget hos den yngre aldersgruppe [5].

Det er velkendt, at der kan være vanskeligheder og forsinkelser i forbindelse med diagnosticeringen af ekstrapulmonal tuberkulose, bl.a. fordi sygdomsbilledet og anamnesen ofte er uklar, og der ikke nødvendigvis er pulmonal involvering [6]. Forsinkelser i diagnosen kan medføre alvorlig destruktion af det involverede led.

Korrespondance: Louise Nygaard Clausen. E-mail: louisenygaard@dadlnet.dk

Antaget: 1. november 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Isemann MD. Extrapulmonary tuberculosis in adults. I: Isemann MD, red. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:145-97.
2. Meylan PR. Reduced intracellular growth of mycobacteria in human macrophages cultivated at physiologic oxygen pressure. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:947-53.
3. Poulsen S, Rønne T, Kok-Jensen et al. Tuberkuloseudviklingen i Danmark 1972-1996. *Ugeskr Læger* 1999;161:3452-7.
4. Kok-Jensen A, Viskum K. Ekstrapulmonal tuberkulose i Danmark. *Ugeskr Læger* 1994;37:5266-8.
5. Lillebæk T, Thomsen VØ. Bekymrende tendens i spredningen af tuberkulose blandt danske mænd. *Ugeskr Læger* 2005;4:388-91.
6. Shirzad H, Poulsen S, Riegels-Nielsen P. Bone and joint tuberculosis in Denmark. *Acta Orthop Scand* 2000;71:213-5.

Prænatal diagnostik for kongenit insulinresistent diabetes (Donohues syndrom)

Læge Sven Pörksen, læge Karen R. Wøjdemann, læge Anders Johansen, læge Lars Hansen & professor Henrik B. Mortensen

Glostrup Hospital, Børneafdeling L

Mutationer i genet, der koder for insulinreceptoren, kan medføre insulinresistens, der viser sig som en række kliniske syndromer af varierende sværhedsgrad (type A-insulinresistens og Rabson-Mendenhall syndrom) [1, 2]. Den mest alvorlige form resulterer i Donohues syndrom (Leprechaunisme) der har et letalt forløb og medfører døden inden for de første 1-2 leveår [1, 2]. Arvegangen er autosomal recessiv med en incidens på ca. en ud af 4.000.000 fødsler. Syndromet er karakteriseret ved svær intrauterin væksthæmning, lav fødselsvægt, dårlig trivsel og hyperglykæmi som følge af alvorlig insulinresistens. Patienterne har et alfeagtigt udseende med lavtsiddende ører, nedsunken næseryg, udspilet abdomen,

acanthosis nigricans, hirsutisme, manglende subkutant fedt og ringe muskelmasse [1, 2].

Sygehistorie

Forældrene til et ufødt barn (probanden), der var fætter og kusine af tyrkisk-kurdisk herkomst uden kendt diabetes i familien, fik i 2000 deres anden søn, der i tremånedersalderen døde som følge af Donohues syndrom. Drengen blev født i uge 34 og havde en fødselsvægt på 1.700 g og alle de ovennævnte karakteristika (**Figur 1**). Han havde persisterende hyperglykæmi (20-30 mmol/l) til trods for en tilfældig, ikke-fastende insulinværdi på 35.713 pmol/l. Behandling med rekombinant *insulin-like growth factor* (IGF)-1 reducerede værdierne betydeligt i en kort periode, men drengen døde i forbindelse med en febril periode med forværret hyperglykæmi.

Som beskrevet af *George et al* [3] blev alle 22 exoner af insulinreceptorgenet screenet for mutationer hos drengen, hans to år ældre bror og begge forældre. Man identificerede en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Figur 1. Nyfødt dreng med Donohues syndrom. (Gengivet med forældrenes tilladelse).



ikke tidligere kendt valindeletion ved position 335 i L2-domænet (beliggende tæt på insulinbindingssitet) af insulinreceptoren, som drengen var homozygot for, mens de tre andre familiemedlemmer alle var heterozygote. Funktionelle analyser viste, at insulinreceptoren blev udtrykt i nogen grad på celleoverfladen, men at insulinbindingen til receptoren var negligeabel, hvilket kunne forklare den udtalte insulinresistens. Forældrene fik foretaget en oral glukosebelastning, der viste let forhøjet insulinsekretion, men normal glukosetolerans.

I slutningen af 2003 blev moderen gravid for tredje gang, og familien modtog genetisk vejledning med henblik på information om risikoen for at få endnu et barn med Donohues syndrom (25%) og for at få et barn, der var rask bærer (50%). Der blev ligeledes gjort opmærksom på den store risiko for gentagelse, hvis parrets børn giftede sig inden for familien.

I svangerskabets 11. uge blev der foretaget chorionvillusbiodpsi. Genotypning for V335-varianten viste, at fosteret var heterozygot for varianten og dermed formentlig rask bærer, idet varianten tilsyneladende kun giver symptomer i homozygot form. Moderen, der havde et *body mass index* på 29 kg/m², fik mild gestationel diabetes i slutningen af graviditeten, der derudover forløb ukompliceret. I gestationsuge 39 blev en rask dreng (vægt 3.066 g, længde 51 cm) forløst ved kejsersnit på indikationen disproportio.

Diskussion

Så vidt vi ved, er det første gang, man har udført prænatal diagnostik for en defekt i insulinreceptorgenet [4, 5] i Danmark, og medmindre denne familie planlægger at få flere børn, vil der formentlig gå lang tid, før det sker igen set i lyset

af den lave incidens. Alligevel beskriver historien et velkendt forløb på en pædiatrisk afdeling; en sjælden sygdom med et dramatisk og fatalt forløb. Den diagnostiske, akademiske og forskningsmæssige interesse, der lå bag beslutningen om at undersøge familien for mutationer i insulinreceptoren, gav forældrene mulighed for at få en specifik rådgivning og muligheden for at få prænatal diagnostik i forbindelse med efterfølgende graviditeter, hvilket gav dem mulighed for at undgå endnu en udsigtsløs og ekstremt belastende situation. Derfor belyser denne kasuistik vigtigheden af at få en nøjagtig diagnose ved mistanken om arvelige og meget alvorlige sygdomme, også selv om hyppigheden synes at være forsvindende lille.

Korrespondance: *Sven Pörksen*, Diabetesambulatoriet, Børneafdeling L, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup.
E-mail: svepor01@glostruphosp.kbhamt.dk

Antaget: 10. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Tak til Kennedy Institutet, hvor *Karen Wejdemann* udførte sit arbejde og den genetiske rådgivning fandt sted.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En komplet litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Porter JR, Barrett TG. Acquired non-type 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and management. *Arch Dis Child* 2004;89:1138-44.
- Longo N, Wang Y, Smith SA et al. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Mol Genet* 2002;11:1465-75.
- George S, Johansen A, Soos MA et al. Deletion of V335 from the L2 domain of the insulin receptor results in a conformationally abnormal receptor that is unable to bind insulin and causes Donohue's syndrome in a human subject. *Endocrinology* 2003;144:631-7.
- Mouthon CD, Girodon E, Ghanem N et al. Molecular analysis of the insulin receptor gene for prenatal diagnosis of Leprechaunism in two families. *Prenatal Diagnosis* 1997;17:657-63.
- Krook A, Bell JA, Robertson ME et al. Prenatal analysis of the insulin receptor gene in a family with Leprechaunism. *Prenatal Diagnosis* 1995;15:669-71.