

Korrespondance: Sarah Dalskov, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev.
E-mail: sarahdalskov@msn.com

Antaget: 18. juli 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Løvås K, Erichsen MM, Husebye ES et al. Primær binyrebarksvikt – årsaker, diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2005;125:155-8.
2. Myhre AG, Undlien DE, Løvås K et al. Autoimmune adrenocortical failure in

- Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. J Clin Endocrinol Metab 2002;2:618-23.
3. Melby JM, Bergman K, Ramos T et al. Acute adrenal insufficiency mimicking septic shock. Pharmacotherapy 1988;8:69-73.
 4. Annane D, Bellissant E, Bollaert P et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. Brit med J 2004;329:480-4.
 5. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison disease. Clin Endocrinol 2002;5:581-7.

Fruktose-1,6-biphosphatase-mangel som årsag til recidiverende alvorlig hypoglykæmi

Reservelæge Pernille Prael, civilingeniør Ernst Christensen, specialkemiker Lars Hansen & professor Henrik B. Mortensen

Amtssygehuset i Glostrup, Pædiatrisk Afdeling

Fruktose-1,6-biphosphatase (FBPase)-mangel blev først beskrevet i 1970 af Baker & Winegrad. Det er en sjælden sygdom, og antallet af diagnosticerede tilfælde kan på verdensplan tælles i få hundrede. FBPase-mangel medfører en alvorlig forstyrrelse i glukoneogenesen, hvilket kan forårsage livstruende hypoglykæmi samt laktat- og ketoacidose hos nyfødte og mindre børn.

FBPase findes i to isoformer udtrykt i henholdsvis lever (FBP1) og skeletmuskulatur (FBP2). Begge er lokaliseret på den lange arm af kromosom 9 inden for en afstand på to centimorgan (9q22.3-23). Begge gener består af syv eksoner, som koder for henholdsvis 338 og 339 aminosyrer [1]. Funktionen af muskeliisoformen er ikke oplagt, idet skeletmuskulatur ikke bidrager til glukoneogenesen (den mangler glukose-6-phosphatasen), men sandsynligvis bidrager til glykogensyntesen ud fra laktat.

Diagnosen FBPase-mangel stilles paraklinisk ved påvisning af stærkt nedsat FBPase-aktivitet (< 10% af laveste normalværdi) i levervæv [2] eller isoleret monocytfraktion (ikke rutineanalyse) og/eller ved fund af sygdomsfremkaldende mutationer på begge FBP1-alleler (autosomal recessiv arvegang).

Sygehistorie

Patienten blev født to uger efter termin ved akut sectio pga. påvirket hjertelyd efter en ukompliceret graviditet. Forældrene var fra Marokko og beslægtede. Han vejede 2.700 gram og var 48,5 cm lang. Han fik apgarscore 8 efter et minut og 10 efter fem minutter. Seksogtredive timer gammel fik han kramper og havde et blodglukoseniveau på 0,4 mmol/l. Han hyperventilerede med en respirationsfrekvens på 100/min. Pa-

tienten blev behandlet med glukose 10% givet intravenøst i to-ethalvt døgn. Syre-base-status taget fireenhalv time efter den hypoglykæmiske episode viste et pH på 7,4, og en standardbikarbonat-måling viste 23 mmol/l. En ultralydskanning af cerebrum viste normale forhold. Bloddyrkning og undersøgelse af spinalvæske gav ligeledes negative resultater. Tilfældet tolkedes alligevel som hypoglykæmiske kramper i forbindelse med sepsis. Drengen blev fulgt ambulant i det næste halve år. Et halvt år gammel var han normalt udviklet. Han var begyndt at få varieret kost og amningen var under aftrapning.

Syv måneder gammel blev patienten genindlagt. Han var efter en periode med diare pludseligt blevet fjern og stiv i kroppen. Ved ankomsten til skadestuen var han dårligt perifert cirkuleret med besværet vejrtrækning, blodglukosen var på 0,2 mmol/l, og en metabolisk acidose med pH var på 7,16. Infektionstillene var normale, og en lumbalpunktur viste ingen tegn på pleocytose. Drengen rettede sig fuldstændigt på intravenøs behandling med glukose. Der blev nu konstateret hepatomegali.

De følgende år blev patienten indlagt talrige gange pga. hypoglykæmi i forbindelse med febrile episoder, gastroenteritis, pneumoni m.m. På mistanke om *glycogen storage disease* blev der udført en leverbiopsi, som viste svær steatose uden glykogenophobning. Ved prolongeret fastetest fik han ketotisk hypoglykæmi med et blodglukoseniveau på 1,2 mmol efter 10-12 timers faste. En glukagonprovokationstest viste ingen stigning i blodglukoseniveauet, og ved urinscreening fandt man ved gentagne lejligheder forhøjet udskillelse af laktat og 3-beta-hydroxysmørsyre. Ovenstående tydede således på, at drengen kunne have en defekt i glukoneogenesen. Derfor blev FBPase-aktiviteten i leukocyterne undersøgt, og denne viste sig at være svært reduceret. Drengen fik molekylærgenetisk diagnosticeret FBPase-mangel, da han var fire år gammel. Han var homozygot bærer af en mutation i exon 5: 685 C→T af FBP1-genet. Mutationen ændrer aminosyrekodon (Q229X) fra en glutamin i kodon 229 til et stop

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

(CAG→TAG) og dermed en forkortelse af proteinet fra de normale 338 aminosyrer ned til 228 aminosyrer. Det forkortede protein mangler en stor del af det aktive *site* og er formentlig uden enzymatisk aktivitet.

Drengens forældre var begge heterozygote for mutationen. To yngre søskende er senere fundet homozygote for mutationen.

Diskussion

Det nyfødte barn med FBPAse-mangel er symptomløst. Om trent halvdelen af de afficerede børn får deres første symptomer mellem første og fjerde levedøgn. De øvrige debuterer i løbet af måneder til år (halvdelen før sjette levemåned). Hos nyfødte er hypoglykæmi og hyperventilation forårsaget af den metaboliske acidose (ketoacidose samt laktacidose) de mest almindelige symptomer. Det nyfødte barns symptomer opstår, når mælken ikke er løbet til, og barnet derved ufrivilligt faster de første levedøgn. I afvænningsperioden, hvor barnet overgår til fruktose- og sukroeholdige spædbarnsprodukter, kan der hos visse patienter udvikles symptomer. Toleransen er imidlertid temmelig varierende, hvorfor ikke alle patienter får symptomer efter indtagelse af disse sukkerarter [3]. De hypoglykæmiske episoder begynder, når patienten i forbindelse med sygdom har nedsat appetit.

Metabolisk screening af urin vil typisk vise massiv udskillelse af laktat, pyruvat, alanin og ketonstoffer. Der er også rapporteret om udskillelse af glycerol og glycerol-3-fosfat [4]. Den endelige diagnose beror på fund af stærkt nedsat FBPAse-aktivitet og/eller fund af sygdomsfremkaldende mutationer på begge FBPA1-alleler [5].

Når først diagnosen er stillet og behandlingen iværksat, har sygdommen en god prognose. Patienten vokser og udvikler sig normalt. Med alderen øges leverens glykogendepoter, og glukoneogenesens rolle i opretholdelse af blodglukose i fasteperioder mindskes. Sygdommen er derfor sjældent symptomgivende hos voksne patienter.

Korrespondance: *Pernille Prael*, Fuglegårdsvej 34B, DK-2820 Gentofte.
E-mail: pernilleoganders@wanadoo.dk

Antaget: 22. juli 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

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

Litteratur

- Herzog B, Wendel U, Morris AAM et al. Novel mutations in patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency, *J Inher Metab Dis* 1999;22:132-8.
- Gitzelmann R. Enzymes of fructose and galactose metabolism; galactose-1-phosphate, in Curtius H-C, Roth M, red. *Clinical Biochemistry: Principles and Methods*. Berlin: Gruyter, 1974:1236-51.
- Boesiger P, Buchli R, Meier D et al. Changes of liver metabolite concentrations in adults with disorders of fructose metabolism after intravenous fructose by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;36:436.
- Pagliara AS, Karl IE, Keating JP et al. Hepatic fructose-1,6-diphosphatase deficiency. *J Clin Invest* 1972;51:2115.
- Kikawa Y, Inuzuka M, Jin BY et al. Identification of a genetic mutation in a family with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Biochem Biophys Res Com* 1995;210:797-804.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Allan Buusman:

Lægemedelsortiment i almen praksis

Farmakoepidemiologiske og kvalitative studier
Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Svendsvej 1B, DK-2960 Rungsted Kyst.

E-mail: abuusman@health.sdu.dk

Forsvaret finder sted den 21. november 2006, kl. 14.00, Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital, Odense.

Bedømmere: *Kirsten Ohm Kyvik*, cand.pharm. *Ebba Holme Hansen* og *Anders Håkansson*, Sverige.

Vejledere: *Morten Andersen*, *Jakob Kragstrup* og *Beth Elverdam*.

Sygeplejerske Ellen M. Mikkelsen:

Psykosociale konsekvenser af genetisk rådgivning for arvelig bryst- og ovariecancer

Et populationsbaseret followupstudie
Ph.d.-afhandling



Forf.s adresse: Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitet, Ole Worms Allé 1150, DK-8000 Århus C.

E-mail: em@dce.au.dk

Forsvaret finder sted den 24. november 2006, kl. 14.00, Sæuditorium 2, Bygning 1253, Aarhus Universitet, Århus.

Bedømmere: *Anders Bonde Jensen*, M.Sc. *Karin Nordin*, Sverige, og *Jørgen Lous*.
Vejledere: *Søren P. Johnsen*, *Lone Sunde* og *Christoffer Johansen*.

Læge Nicolai Lohse:

Hiv i Danmark og Grønland 1995-2004. Effekten af højaktiv antiretroviral terapi og karakteristik af den hiv-inficerede population

Et observationsstudie
Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitet, Ole Worms Allé 1150, DK-8000 Århus C.

E-mail: nl@dce.au.dk

Forsvaret finder sted den 24. november 2006 kl. 14.00 i Auditoriet, Odense Universitetshospital, Winsløwparken 25, Odense.

Bedømmere: *Mads Melbye*, *Jens Lundgren* og *Kim Brøsen*.

Vejleder: *Niels Obel*.