

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

hvilket medfører en stigning i koncentrationen af de natriuretiske peptider [7]. BNP og NT-proBNP har vist sig at være associeret med iskæmi vurderet ved arbejdstest [8] og stiger i forbindelse med forbigående iskæmiske episoder under perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) [9]. Desuden har man i to studier fundet øget BNP-geneexpression i myokardiet under iskæmi [2, 10], hvilket tyder på, at øgede værdier af BNP/NT-proBNP kan være forårsaget af myokardial iskæmi. Resultaterne af dette studie understøtter denne hypotese yderligere, idet vores resultater var uafhængige af LVEF, venstre ventrikel slut-diastolisk tryk og graden af karsygdom vurderet ved koronararteriografi.

I dette studie blev LVEF bestemt ved ventrikulografi. Imidlertid havde over halvdelen af patienterne haft tidligere myokardieinfarkt og havde derfor risiko for abnorm venstre ventrikel-geometri. Dette kan medføre en risiko for overestimering af LVEF. I tidligere studier har man dog fundet en relativ god overensstemmelse mellem LVEF bestemt ved ekkokardiografi og ventrikulografi. Der er dog stadig en mulighed for, at øgede NT-proBNP-værdier hos patienter med formodet normal LVEF reflekterer venstre ventrikel-remodellering, der kun kan detekteres ved hjælp af for eksempel magnetisk resonansskanning.

Konklusion

NT-proBNP er øget hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom og er uafhængigt associeret med risikoen for død. Yderligere studier vil vise, om behandlingsstrategier styret af NT-proBNP-værdier vil bidrage til at nedsætte risikoen for sygdom og død hos disse patienter, og om NT-proBNP herfter vil blive inkluderet i den rutinemæssige kliniske risikostificering af disse patienter.

Korrespondance: *Charlotte B. Kragelund*, Kardiologisk-endokrinologisk Klinik E, H:S Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg.
E-mail: kragelund@dadlnet.dk

Antaget: 7. december 2005

Interessekonflikter: *Per Rossen Hildebrandt* har modtaget consulting- og undervisningsbidrag fra Roche Diagnostics

Taksigelser: *Charlotte Kragelund* har modtaget bevilling fra Hjerteforeningen (stipendie nummer 00-2-10-22011) og fra Apotekerforeningen. Roche Diagnostics har bevilget *assay kits* og målt NT-proBNP.

This article is based on a study first reported in the *New England Journal of Medicine* 2005;352:666-75.

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

Litteratur

1. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
2. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003;17:1105-7.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
4. James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.
5. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
6. D'Souza SP, Baxter GF. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003;89:707-9.
7. Gill D, Seidler T, Troughton RW et al. Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:135-9.
8. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB et al. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study *Circulation* 2003;108:2987-92.
9. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:776-80.
10. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004;101:113-29.

D-vitamin-1 α -hydroxylase-mangel som årsag til svær raktitis hos en etårig dreng

Reservelæge Signe Sparre Beck-Nielsen,
1. reservelæge NielsThomas Hertel &
overlæge Bendt Brock-Jacobsen

Odense Universitetshospital, Børneafdelingen

Raktitis er en klinisk tilstand med mangelfuld knoglemineralisering og defekt ossifikation af knoglernes vækstzoner. Hyppigst er den nutritive raktitis, men raktitis pga. medfødte genetiske sygdomme, de arvede former, ses sjældent. Årsagerne hertil er hypofosfatæmisk raktitis med abnormt tab af fosfat, arvede D-vitamin-resistent raktitis, der skyldes manglende

funktion af D-vitamin-receptoren, eller D-vitamin-1 α -hydroxylasemangel med defekt biosyntese af den aktive D-vitamin-metabolit. Sygehistorien er et eksempel på 1 α -hydroxylasemangel og viser behovet for kendskab til raktitis' patofysiologi.

Sygehistorie

En dansk dreng på 15 måneder blev henvist pga. forsinket psykomotorisk udvikling og vigende længdevækst. Barnet var født til terminen med normal fødselsvægt og længde (4.100 g og 56 cm). Barnet var ammet og havde profylaktisk fået D-vitamin. Drengens udvikling var upåfaldende indtil timånedersalderen. Herefter stagnerede den motoriske ud-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Figur 1. Røntgenbillede af venstre hånd og håndled på henvisningstidspunktet.



vikling. Vækstkurven var normal indtil nimbånedersalderen. Da han var 15 måneder var væksten aftagende til $-2,5$ standarddeviationer (SD) for længde og -1 SD for vægt. Hovedomfanget lå uændret på $+2,5$ SD. Forældrene var ikke beslægtede.

Objektivt fremtrådte barnet psykisk alderssvarende, men den grov- og finmotoriske udvikling var forsinket. Der bemærkedes åbentstående forreste fontanelle, rosenkrans og epifysesvulst ved håndled og knæ. Blodprøverne viste S-calcium-ion $0,83$ mmol/l ($1,22$ - $1,37$) og total S-calcium $1,61$ mmol/l ($2,17$ - $2,66$), S-fosfat $1,12$ mmol/l ($1,36$ - $2,55$) og S-basisk fosfatase 8882 U/l (250 - 1.000). Der suppleredes med S-parathyroideahormon (PTH) på $86,3$ pmol/l ($1,1$ - $6,9$) og P-25-hydroxy-D-vitamin 84 nmol/l (45 - 150). Ved en røntgenundersøgelse afslørede udtalte rakitiformændringer med halisterese og breddeøgede metafysers i hånd- og knæled (**Figur 1**).

Der indledtes behandling med D-vitamin-dråber 20 µg og calcium 1 g pr. dag. S-calcium-ion og totalt S-calcium steg kun marginalt. S-fosfat, S-PTH og S-basisk fosfatase forblev uændret. Behandlingsresponsen var ringe, på trods af at D-vitamin blev øget til 60 µg dagligt. Den efterfølgende bestemmelse af P-1,25-dihydroxy-D-vitamin var umåleligt lav <15 pmol/l (60 - 180), hvilket bekræftede mistanken om 1α -hydroxylasemangel.

Behandlingen ændredes til 1 mg alfacalcidol. Herefter steg S-calcium-ion og totalt S-calcium, S-basisk fosfatase og S-PTH faldt (**Tabel 1**). Efter syv måneder var S-calcium og D-vitamin-stofskiftet normaliseret. Efter tre måneder var der radiologiske tegn på opheling (**Figur 2**), og efter knap et års behandling var der yderligere opheling af de påviste rakitiformændringer (**Figur 3**). Patienten og forældrene blev undersøgt for CYP27B1-genet (GeneDx lab. USA). Patienten var ho-

Figur 2. Røntgenbillede af venstre hånd og håndled efter tre måneders behandling med alfacalcidol.



mozygot for en 7 bp-duplikation i exon 8 af CYP27B1-genet. Begge forældre var heterozygote for mutationen, havde normalt niveau af S-calcium, S-fosfat og P-1,25 dihydroxy-D-vitamin.

Diskussion

De objektive fund ved nutritiv rakitits i spæd- og småbarnsalderen er vækstretardering, epifysesvulst ved håndled og/eller knæ, deformation af de vægtbærende ekstremiteter, caput quadratum, forstørret fontanelle, kraniotabes, rosenkrans, Harrisons fure, sent tandfrembrud og sent udviklede grovmotoriske færdigheder. Radiologisk kan der ses breddeøgede, afrundede, flossede metafysers og halisterese [1, 2]. Ved D-vitamin- 1α -hydroxylasemangel får børnene i 1.-2. leveår symptomer på rakitits, der ikke klinisk lader sig skelne fra den nutritive form [3].

Hos vores patient forelå der ingen disponerende faktorer til nutritiv rakitits, såsom præmaturitet eller mangel på profy-



Figur 3. Røntgenbillede af venstre hånd og håndled efter knap et års behandling med alfacalcidol.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Tabel 1. Ændring i calcium- og D-vitamin-stofskiftet ved henvisning og efter iværksat behandling.

	S-calcium-ion (mmol/l) (1,22-1,37)	Total S-calcium (mmol/l) (2,17-2,66)	S-fosfat (mmol) (1,36-2,55)	S-basisk fosfatase (U/l) (250-1.000)	S-PTH (pmol/l) (1,1-6,9)	P-25(OH)D (nmol/l) (45-150)	P-1,25(OH) ₂ D (pmol/l) (60-180)
På henvisningstidspunktet	0,83	1,61	1,12	8.882	86,3	84	<15
Kalk og D-vitamin i tre uger	1,01	2,02	0,83	9.058	72,8	–	–
Kalk og D-vitamin i seks uger	0,98	–	0,84	8.778	–	–	27
Alfacalcidol i fire uger	1,05	2,01	–	7.173	68,5	–	95
Alfacalcidol i ni uger	1,19	2,31	0,95	4.868	75,1	65	121
Alfacalcidol i syv måneder	1,28	2,58	1,56	409	5,3	67	127
Alfacalcidol i ni måneder	1,33	2,52	1,37	334	2,2	–	–
Alfacalcidol i 12 måneder	1,31	2,52	1,92	342	2,5	75	121

PTH: parathyrin. P-25(OH)D: P-25-hydroxy-D-vitamin. P-1,25(OH)₂D: P-1,25-dihydroxy-D-vitamin.

laktisk D-vitamin i første leveår. Der var en beskedent biokemisk og klinisk effekt af D-vitamin tilskud, idet forudsætningen for virkning af D-vitamin er 25-hydroxylering i leveren til 25-hydroxy-D-vitamin (25(OH)D) og omdannelse til det biologisk aktive 1,25-dihydroxy-D-vitamin (1,25(OH)₂D), der sker efter 1 α -hydroxylering i nyrene via 1 α -hydroxylase [4].

Biokemisk havde patienten normal p-25(OH)D, men meget lav 1,25(OH)₂D. Manglende 1,25(OH)₂D resulterer i malabsorption af calcium og fosfat fra tarmepitelet, hvilket medfører hypokalcaemi. Herved stimuleres der til en øget PTH-produktion, sekundær hyperparatyroidisme med knogleafkalkning og øget osteoblastaktivitet, og basisk fosfatase stiger. Samtidig nedsættes den tubulære reabsorption af fosfat, hvilket fører til hypofosfatæmi.

Knogleforandringerne blev ophelet ved behandling med fysiologiske doser af alfacalcidol, en aktiveret D-vitamin-metabolit. Behandlingen er livslang. Det tilstræbes at holde S-calcium på et niveau, der kan holde S-PTH inden for referenceområdet. Er S-calcium for højt, øges risikoen for nefrokalcinosis [5].

Patienten var homozygot for en kendt mutation i CYP27B1-genet, der koder for enzymet 1 α -hydroxylase [2]. Forældrene var begge raske, heterozygote bærere af mutationen.

Sygehistorien viser vigtigheden af at undersøge for arvede former for rickets ved manglende respons på behandling med kalk og D-vitamin.

Korrespondance: Signe Sparre Beck-Nielsen, Baslund 145, Askov, DK-6600 Vejen. E-mail: sbeck-nielsen@health.sdu.dk

Antaget: 6. april 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6:183-90.
- Wang JT, Lin CJ, Burrige SM et al. Genetics of vitamin D 1 α -hydroxylase deficiency in 17 families. *Am J Hum Genet* 1998;63:1694-702.
- Kitanaka S, Takeyama K, Murrayama A et al. The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocr J* 2001;48:427-32.
- Miller WL, Portale AA. Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:95-109.
- Miller WL, Portale AA. Vitamin D biosynthesis and vitamin D 1 α -hydroxylase deficiency. *Endocr Dev* 2003;6:156-74.

CADASIL versus multipel sklerose

Reservelæge Alan Christian Kimper-Karl,
reservelæge Henrik Boye Jensen & overlæge Ole Kristensen

Odense Universitetshospital, Neurologisk Afdeling

Cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati (CADASIL) er en sjældent forekommende, arvelig arteriopati. Symptomatologien varierer, men involverer oftest en kombination af migræne, infarkter i ung alder og tidlig demens. I denne sygehistorie var der primært mistanke om multipel sklerose (MS).

Sygehistorie

Patienten var 48 år gammel, da hun første gang havde pludseligt indsættende paræstesier i højre ansigtshalvdel, styringsbesvær i højre overekstremitet, faldtendens mod højre og begyndende sløret syn. En magnetisk resonans-skanning af cerebrum viste udbredte forandringer subkortikalt (*white matter lesions*) (Figur 1). Man havde mistanke om multipel sklerose (MS), men patienten ønskede ikke yderligere udredning og afbrød forløbet.

Fem år senere blev patienten indlagt med akut opstået talebesvær, usikker gang, træthed og tiltagende koncentrationsbesvær.