

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: parathyroideahormon. 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 Vejle. E-mail: sbeck-nielsen@health.sdu.dk

Antaget: 6. april 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6:183-90.
2. 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.
3. Kitanaka S, Takeyama K, Murrayama A et al. The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocr J* 2001;48:427-32.
4. Miller WL, Portale AA. Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:95-109.
5. 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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Objektivt var der dysartri, venstresidig central fascialisparese, ataksi og nedsat hukommelse.

Siden den første indlæggelse havde patienten haft symptomer intermitterende, men senest mere konstant. Visuelt evokerede potentialer (VEP) viste normale forhold, og i spinalvæsken fandtes der ikke oligoklonale bånd eller forhøjet IgG-indeks. Disse fund støttede ikke mistanken om MS. Transkraniel Doppler- og duplex-skanning viste normale strømningsforhold i karotiderne. Der var negative fund ved anti-ds DNA-, antinukleære antistoffer HEp-2- og arylsulfatase A-bestemmelser. En fornyet MR-skanning af cerebrum viste uændrede forhold. Der var ingen medullære signalforandringer.

Ved nærmere gennemgang af familieanamnesen blev det oplyst, at moderen, der var nr. 1 af 4, havde betydelig migræne og fik apopleksi som 64-årig. En morbror døde som 12-årig som følge af en ulykke. En anden morbror havde gennem hele livet svær migræne og fik som 62-årig »hjerneblødning« med svær invaliditet til følge. En moster var rask. Mormoderen havde ligeledes migræne, fik apopleksi som 49-årig og havde i sit liv to tilfælde af dette. Selv havde patienten kun haft et enkelt svært migræneanfald med aura som 20-årig.

En udredning af en 4 mm stansebiopsi fra venstre overarm viste granulært osmiofilt materiale (GOM) i kapillærvæggens glatte muskulatur og genetisk udredning viste heterozygot mutation på NOTCH3-genet førende til udskiftning af tyrosin for cystein. Resultaterne af disse undersøgelser bekræftede diagnosen CADASIL.

Diskussion

Betegnelsen CADASIL blev introduceret i 1993, hvor man fandt, at sygdommen var autosomal dominant arvelig på baggrund af en mutation på kromosom 19q12 [1]. I 1996 isoleredes mutationen til NOTCH3-receptorgen hos mennesker. Ved hudbiopsi kan der identificeres aflejring af GOM i den glatte muskulatur af små arterier og kapillærer. På MR-skanning af cerebrum ses subkortikale hvid substans-forandringer, placeret periventrikulært eller dybere subkortikalt. Disse forandringer forekommer hos alle CADASIL-patienter ofte også inden symptomdebut. Fund af GOM ved hudbiopsi er diagnostisk, men kan være falsk negativ, hvorfor det er vigtigt at supplere med MR-skanning af cerebrum og genetisk udredning [2].

Hos 85% forekommer der transitorisk iskæmisk attack (TIA) eller cerebralt infarkt, hvilket er den hyppigste kliniske manifestation. Medianalderen for første iskæmiske episode er 46 år. 60% får kognitive forstyrrelser i form af nedsat hukommelse og opmærksomhed samt nedsættelse af eksekutive og visuospatiale funktioner. Ved 65-års-alderen er to ud af tre patienter demente. 30% har migræne med aura, som en tidlig manifestation (medianalder ved debut er 25 år) [3].

Der er identificeret mere end 400 CADASIL-familier i Europa alene. Ud fra *The Copenhagen Stroke Study* identificerede man 80 patienter under 55 år med apopleksi. Der blev



Figur 1. Sagittal TIRM 2d1 (STIR) magnetisk resonans-skanning, der viser udbredt leukoencefalopati.

ikke fundet holdepunkter for at have mistanke om CADASIL hos en eneste af disse [4]. Til dato er der kun rapporteret om en dansk CADASIL-familie [5]. Denne sygehistorie repræsenterer således kun det andet rapporterede tilfælde af CADASIL i en dansk familie. På trods af sygdommens sjældenhed kan dette være et udtryk for underdiagnosticering. Det kan være relevant at overveje diagnosen hos en patient med tidlig TIA/apopleksi, hvor der findes familiær anamnese for dette, men i øvrigt ikke andre risikofaktorer for cerebrovaskulære lidelser. Som det fremgår af sygehistorien bør man ligeledes overveje sygdommen hos personer med kliniske og radiologiske manifestationer, der tyder på MS, men hvor spinalvæskeundersøgelse og VEP viser normale forhold. Der findes i litteraturen kun et eksempel på, at en person, som man havde mistanke om havde MS, viste sig at have CADASIL [6]. Ligesom hos vores patient fandtes der ved MR-skanning af cerebrum udbredt leukoencefalopati i blandt andet capsula externa og temporallappernes forhorn, hvilket ikke er typisk for MS.

Korrespondance: Alan Christian Kimper-Karl, Carl Baggers Allé 14, DK-5250 Odense SV. E-mail: alan_karl@yahoo.com

Antaget: 10. april 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993;3:256-9.
2. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-8.
3. Dichgans M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy phenotypic and mutational spectrum. *J Neurol Sci* 2002;203-4:77-80.
4. Søndergaard H, Jørgensen HS, Olsen TS. »CADASIL«: en nyopdaget arvelig cerebrovaskulær sygdom. *Ugeskr Læger* 1998;160:1617-20.
5. Binzer MN, Brattström L, Ottosen P et al. Kliniske, radiologiske, histopatologiske samt genetiske fund i en dansk CADASIL-familie. *Ugeskr Læger* 2000;162:1739-42.
6. O'Riordan S, Nor AM, Hutchinson M. CADASIL imitating multiple sclerosis: the importance of MRI markers. *Mult Scler* 2002;8:430-2.