

9. Malling B, Eika B. Speciallægeuddannelsens rolle som professionel er kompleks og bør omdefineres. *Ugeskr Læger* 2013;175:1709-12.
10. Sundhedsstyrelsen. De syv lægeroller. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2013/05maj/De7laegeroller2udg.pdf> (13. nov 2013).
11. Epstein RM. Mindful practice. *JAMA* 1999;282:833-9.
12. Aukes LC, Geertsma J, Cohen-Schotanus J et al. The development of a scale to measure personal reflection in medical practice and education. *Med Teach* 2007;29:177-82.
13. Schön DA. Den reflekterende praktiker. 1. udg., 4. oplag. Aarhus: Forlaget Klim, 2009.
14. Bolton G. Reflective practice: writing and professional development. 3. udg. Los Angeles: SAGE Publications, 2010.
15. Mann K, Gordon J, MacLeod A. Reflection and reflective practice in health professions education: a systematic review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2009;14:595-621.
16. Apker J, Eggly S. Communicating professional identity in medical socialization: considering the ideological discourse of morning report. *Qual Health Res* 2004;14:41129.
17. Fina A, Schiffrin D, Bamberg M. Discourse and identity. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

Arvelige cerebrokulorenale syndromer

Galina Sessa¹, Tina Duelund Hjortshøj² & Martin Egfjord¹

Sammenfald af forstyrrelser i centralnervesystemet (CNS), øjnene og nyrerne forekommer ved en række sjældne medfødte syndromer. Kun en håndfuld af disse lidelser skyldes velkarakteriserede genetiske forstyrrelser. I denne artikel vil vi fokusere på nogle af disse lidelser med udgangspunkt i patienter, som har været behandlet på Nefrologisk Klinik, Rigshospitalet, med vægt på de kliniske manifestationer og genetiske grundlag ved Lowes syndrom [1, 2] og ciliopatier [3, 4] som Bardet-Biedls syndrom [2, 5, 6] og Jouberts syndrom [2].

LOWES SYNDROM

Lowes syndrom, også kaldet okulocerebrorenalt syndrom (OCRL), er en sjælden, X-bundet recessiv lidelse [2, 7, 8]. Den er karakteriseret ved, at der er symptomer fra øjne, hjerne og nyrer. Sygdommen rammer kun drenge, mens piger kan være raske bærere af sygdommen. Den anslåede prævalens er 1:500.000 [1, 2, 9]. Patienternes levetid overstiger sjældent 40 år, og de dør ofte af nyresvigt.

Patienterne fødes med svær bilateral katarakt. Hos mindst 50% af dem udvikles der glaukom i barndommen. Synstabet er progredierende og resulterer i stærkt nedsat syn i barndommen. Mental retardering ses hos næsten alle, og mere end halvdelen lider af svære handicap. Mange patienter har autisme, og omkring halvdelen får epilepsi. De udviklingsmæssige og adfærdsmæssige handicap er det mest invaliderende aspekt af Lowes syndrom. Der ses en specifik proksimal tubulopati med proteinuri (< 3-4 g/døgn) samt øget udskillelse af kalium, fosfat, calcium og bikarbonat, hvilket ofte fører til renal tubulær acidose, nefrokalcinose eller nefrolitiasis. Patienterne har ofte

nedsat urinkoncentreringsevne og aminoaciduri. Den glomerulære filtrationshastighed falder med tiden, og *end stage renal disease* (ESRD) opstår i 15-40-årsalderen. Nyrebiopsi i barndommen kan vise interstitiel fibrose og tubulær dilatation, men ikke primære glomerulære abnormiteter. Senere biopsier viser såvel tegn til svær interstitiel sygdom og sekundær glomerulosklerose [1, 2]. Den progredierende nyreinsufficiens kan håndteres med konservativ uræmi-behandling, herunder med erythropoietin og jernbehandling af den nefrogene anæmi. Eventuel behandling af den terminale uræmi med dialyse og nyretransplantation vil afhænge af sværhedsgraden af de mentale handicap. Blandt andre kliniske manifestationer kan ses tidlig vækstretdering, dysmorfier med mikrocefali, dybtliggende små øjne, fyldige kinder og et langstrakt ansigt [2, 9]. Herudover ses en lang række andre symptomer (**Tabel 1**).

Lowes syndrom skyldes mutation i *OCRL*-genet på kromosom Xq26.1 [1, 2, 7]. Mutation i *OCRL* kan påvises hos ca. 95% af de afficerede drenge. Genet koder

STATUSARTIKEL

- 1) Nefrologisk Klinik P, Rigshospitalet
- 2) Genetisk Rådgivningsklinik, Glostrup Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V07130452



FAKTABOKS

Arvelige cerebrokulorenale syndromer

Sjældne arvelige syndromer, som skyldes mutationer i en række bestemte gener, som enten koder for fosfatase i transgolgiapparatet eller for proteiner af betydning for ciliefunktion.

Inddrager altid følgende tre organsystemer: centralnervesystemet, øjnene og nyrerne med alvorlig prognose.

Klinisk debut i tidlig barnealder.

Risiko for terminalt nyresvigt (*end stage renal disease*) som ung.

Dialyse og nyretransplantation kan forlænge livet og forbedre livskvaliteten.

for inositol polyfosfat 5-fosfatase-OCRL-1, som er en fosfatase, der findes i transgolginetværket. Tabet af OCRL-1 forårsager således en defekt i den intracellulære proteinhåndtering. Diagnosen kan også bekræftes ved enzymatisk at påvise nedsat aktivitet af OCRL-1 i dyrkede fibroblaster fra hudbiopsi. Prænatal diagnostik er muligt på en chorion villus-biopsi. Hvis karyotypen er 46, XY, foretages der mutationsanalyse, hvis mutationen er kendt, alternativt kan enzymaktiviteten måles i dyrkede chorion villus-celler [5].

CILIOPATIER

Ciliopatier er autosomale recessive lidelser, som er forårsaget af defekter i gener, der koder for proteiner, der er vigtige for de primære ciliers struktur og/eller funktion. Fælles for ciliopatierne er, at de medfører

dysfunktion af CNS, øjne, nyrer og evt. misdannelser af ekstremiteterne [2, 10]. Det kan være svært at skelne mellem de forskellige sygdomme på grund af overlappende fænotyper. Hertil kommer genetisk heterogenitet, idet mutationer i samme gen kan indgå i flere ciliopatier.

Bardet-Biedls syndrom

Bardet-Biedls syndrom (BBS) er en autosomal, recessiv nedarvet lidelse med en betydelig fænotypisk variabilitet, både i den enkelte familie og mellem familierne. Den estimerede prævalens i Danmark er 1:50.000 [5], mens sygdommen er langt mere sjælden i andre vestlige lande (1:140.000-160.000). Der kendes nu 17 forskellige gener, hvori mutationer kan medføre sygdommen.

TABEL 1

Kort oversigt over de cerebrokulorenale syndromer.

| Sygdom | Arvegang | Involverede gener | Cerebrale manifestationer | Okulære manifestationer | Renale manifestationer | Andre kliniske manifestationer |
|-----------------------|--------------------|---|--|---|--|---|
| Lowe syndrom | X-bunden recessiv | <i>OCRL</i> | Mental retardering, central hypotoni med manglende dybe senereflekser, svage sutte- og synkereflekser med gastroøsofageal reflux, svær forsinket motorisk udvikling | Kongenit katarakt, glaukom (50%) Nedsat syn/blinde | Proksimal tubulopati, interstitiel fibrose, sekundær glomerulosklerose, ESRD | Nedsat muskeltonus, renal rakitis, skoliose, umbilikal og ingvinal hernie, kryptorkisme, hofte- og knæluxation, kronisk obstipation, overfladiske cyster, ikkeinflammatorisk arthritis, luftvejsinfektioner, tenosynovitis og subkutane godartede fibromer, især på hænder og fødder Nedsat dentindannelse og caries |
| Bardet-Biedls syndrom | Autosomal recessiv | <i>BBS1, BBS2, ARL6, BBS4, BBS5, MKKS, BBS7, TTC8, BBS9, BBS10, TRIM32, BBS12, CEP290, MKS1</i> | Mental retardering i mild-moderat grad, sjældent cerebellar ataksi | Retinitis pigmentosa, natteblindhed, senere tiltagende dårligt syn evt. blindhed, katarakt, glaukom, skelen, opticusatrofi, nystagmus | Cystisk og fibrotisk sygdom, ESRD Strukturelle ændringer (føtal lobulering) | Postaksial polydaktyli, syndaktyli, adipositas, hypogonadisme, diabetes, leverfibrose og medfødt hjertefejl |
| Jouberts syndrom | Autosomal recessiv | <i>NPHP1, AHI1, CEP290, TMEM67, RPGRI1L, CC2D2A, ARL13B, INPP5E, OFD1, TMEM216</i> | Cerebellare misdannelser og hjernestammemisdannelser, cerebellar ataksi Kognitivt varierende fra normal til svært mentalt retarderet Hypotoni og uregelmæssig vejrtrækning med skiftende takypnø og apnø i spædbarnsalderen I det første leveår ses okulomotorisk apraksi | Retinitis pigmentosa | NPHP, global glomerulosklerose, ESRD | Polydaktyli, hypogonadisme, leverfibrose med galdegangsproliferation, manglende udvikling af mandlige genitalier, dysmorf udseende |
| Meckels syndrom | Autosomal recessiv | <i>MKS1, B9D1, B9D2, TMEM216, TMEM67, CEP290, RPGRI1L, CC2D2A</i> | Mikrocefali og occipital meningoencefalocoele (hos 60-90%), hydrocefalus (10-20%), letal tidligt i barndommen | Anoftalmi, mikroftalmi | Bilateralt store nyrer med multicystisk dysplasi (95-100%) | Gane-/læbespalte, polydaktyli, misdannelser i hjerte og kønsorganer, leverfibrose, dysmorf udseende, inversus situs |
| Senior-Lokens syndrom | Autosomal recessiv | <i>CEP290, IQCB1, NPHP1, NPHP4, SDCCAG8</i> | Som ved Jouberts syndrom | Medfødt blindhed (Lebers kongenit amaurose) eller retinitis pigmentosa | NPHP, ESRD | Dysplasi af epifyser, polyuri og polydipsi, hypotoni |

ESRD = end stage renal disease; NPHP = nephronophthisis.

Sygdommen er karakteriseret ved mental retardering, retinal dystrofi, nyresygdom, fedme, polydaktyli, syndaktyli og hypogenitalisme hos drengene. Mental retardering er oftest mild til moderat. Øjensygdommen er en atypisk form af retinitis pigmentosa, som bevirker natteblindhed fra ca. femårsalderen. Der sker et tiltagende tab af fotoreceptorerne, og social blindhed er oftest resultatet omkring 20-årsalderen [2, 6]. Foruden retinal dystrofi ses en lang række andre øjensymptomer (Tabel 1).

Hos en stor del af patienterne ses strukturelle misdannelser i nyrerne. Hos ca. en tredjedel af patienterne ses egentlig nyresygdom, hvor dannelse af cyster og fibrose i nyrerne kan føre til nyresvigt, således at ubehandlet uræmi er den hyppigste årsag til tidlig død hos patienter, der har BBS. Den gennemsnitlige levealder ved ubehandlet nyresygdom er væsentlig nedsat. Den progredierende nyreinsufficiens kan håndteres med konservativ uræmibehandling – herunder med erythropoietin og jernbehandling af den nefrogene anæmi. Den terminale uræmi kan ofte med fordel behandles med dialyse og nyretransplantation, idet patienterne ofte har god livskvalitet, og på denne måde vil klare sig i mange år med relativt beskedne gener af den kroniske nyresygdom.

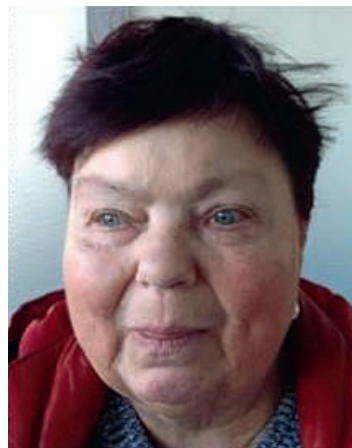
Ifølge diagnostiske kriterier kræves tilstedeværelse af tre ud af seks hovedkriterier, for at diagnosen kan stilles. Ud over hovedkriterierne, som er nævnt ovenfor, ses en lang række andre symptomer (Tabel 1). Patienter kan have et påfaldende udseende, men der er ikke konsensus om et veldefineret »BBS-ansigt« (Figur 1). Kriteriet hypogenitalisme omfatter kun drengene, men sjældent kan man se vaginal atresi eller uterine misdannelser hos pigerne. Mændene er infertile, mens kvinderne har nedsat fertilitet [2, 6, 10].

JOUBERTS SYNDROM

Jouberts syndrom er en sjælden, autosomt recessiv sygdom med karakteristiske cerebellare misdannelser og hjernestammemisdannelser. Prævalensen er 1:100.000. MR-skanning af cerebrum viser det karakteristiske »molar tooth-tegn« med hypoplasi af cerebellare vermis, dyb interpeduncular fossa og tykke, langstrakte superiore cerebellare pedunkler [2]. CNS-manifestationer er altid til stede, men det kliniske spektrum er meget varierende. Hypotoni og uregelmæssig vejtrækning med skiftende takypnø og apnø er almindelige ved fødslen. I det første leveår ses okulomotorisk apraksi. De fleste børn har kognitiv svækkelse og cerebellare ataksi, skønt graden af mental retardering er varierende. Hos nogle patienter ses Jouberts syndrom sammen med andre manifestationer (denne samlede sygdomsgruppe kaldes *Joubert*

FIGUR 1

En patient med Bardet-Biedls syndrom. Der kan noteres de karakteristiske brede træk i midten af ansigtet og en stor fremtrædende pande; desuden er patienten helt blind.



syndrome related disorders (JSRD)). Her kan man se nethindesyndrom i form af klassisk retinitis pigmentosa. Synsnedsættelsen er ofte alvorlig. JSRD er en genetisk heterogen gruppe, som er blevet associeret med mutationer i mindst 18 gener, som alle koder for cilieproteiner (Tabel 1). Kun hos ca. 50% af patienterne kan man påvise mutationer i et af disse gener [2, 11, 12].

Patienter med retinal sygdom har ofte også nyresygdom, særligt nephronophthisis (NPHP) [10, 12, 13]. Denne kroniske tubulointerstitielle nefropati er kendetegnet ved atrofiske dilaterede nyretubuli med fortykkede basalmembraner. Som ved andre kroniske interstitielle sygdomme ses manglende koncentreringssevne med polyuri og polydipsi og desuden sekundær fokal segmental glomerulosklerose, som fører til glomerulosklerose og progressiv nyresygdom. ESRD opstår typisk i de tidlige teenageår. Andre kliniske manifestationer fremgår af Tabel 1.

MECKELS SYNDROM

Meckels syndrom (MKS) er letal og er karakteriseret ved en kombination af abnormiteter i CNS, mikrotalmi/anoftalmi, renale abnormiteter og andre anomalier (Tabel 1). Mindst otte gener er associeret med Meckels syndrom (Tabel 1). Der er tale om en alvorlig sygdom, hvor børnene ofte dør tidligt, hvis de ikke er døde intrauterint pga. multicystiske nyrer. Prænatalt kan det være svært at skelne BBS fra MKS, da begge sygdomme kan manifestere sig i form af multicystiske nyrer og polydaktyli [2, 14, 15]. Hyppigheden er rapporteret til at være ca. 1:15.000 med betydelige geografiske forskelle [14].

SENIOR-LOKENS SYNDROM

Senior-Lokens syndrom er ekstremt sjælden og kli-

nisk heterogent. Det er karakteriseret ved NPHP, som fører til ESRD i barndoms- eller ungdomsårene, og samtidig øjensygdom (Tabel 1). Syndromet kan også være associeret med cerebellar ataksi og skeletabnormaliteter. Nogle patienter med Senior-Lokens syndrom har samme neurologiske manifestationer som ved Jouberts syndrom [2, 8, 16]. Senior-Lokens syndrom er også genetisk heterogent med mindst fem gener associeret med sygdommen (Tabel 1).

KONKLUSION

De sjældne cerebrokuloreneale syndromer bør overvejes hos patienter med mentalt handicap, nedsat syn og progredierende nyreinsufficiens. Sygdommene kan i nogle tilfælde diagnosticeres ved en genetisk test, men da der er tale om genetisk heterogene tilstande, vil det være mest hensigtsmæssigt, at den genetiske udredning foregår i samråd med en klinisk genetisk afdeling.

Patienternes nyrefunktion bør følges tæt, og de bør henvises tidligt i forløbet med henblik på udredning i nefrologisk regi. Der er på trods af de svære handicap mulighed for behandling af den kroniske nyreinsufficiens med såvel dialyse som nyretransplantation, hvorved patienternes overlevelse og livskvalitet bedres.

KORRESPONDANCE: Galina Sessa, Nefrologisk klinik P, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: sessa.mg@gmail.com

ANTAGET: 15. november 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Charnas LR, Gahl WA. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Adv Pediatr* 1991;38:75-107.
2. Schurman SJ, Scheinman SJ. Inherited cerebrorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:529-38.
3. Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. *J Pediatr* 2012;160:366-71.
4. Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006;133:4131-43.
5. Hjortshøj TD, Grønsvkov K, Philp AR et al. Bardet-Biedl syndrome in Denmark – report of 13 novel sequence variations in six genes. *Hum Mutat* 2010;31:429-36.
6. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013;21:8-13.
7. Lowe M. Structure and function of the Lowe syndrome protein OCRL-1. *Traffic* 2005;6:711-9.
8. Scheinman SJ. Genetic diseases of the kidney. *Am J Hum Genet* 2009;12:213-6.
9. UK Lowe Syndrome Trust. www.lowetrust.com
10. Wang S, Dong Z. Primary cilia and kidney injury: current research status and future perspectives. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:1085-98.
11. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:583-90.
12. Harris PC. Genetic complexity in Joubert syndrome and related disorders. *Kidney Int* 2007;72:1421-3.
13. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in cilopathies. *Am J Med Genet* 2009;151:296-306.
14. Salonen R, Paavola P. Meckel syndrome. *Am J Med Genet* 1998;35:497-501.
15. Alexiev BA, Lin X, Sun C et al. Meckel-Gruber syndrome: pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1236-8.
16. Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB. Cerebro-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1999;86:459-69.

Mænd med rejsningsbesvær efter radikal prostatektomi bør behandles efter sædvanlige retningslinjer

Mikkel Fode¹, Rikke Bølling Hansen², Thomas Maigaard³ & Jens Sønksen¹

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Herlev Hospital
2) Urologisk Afdeling, Frederiksberg Hospital
3) Urologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V07130424

Radikal prostatektomi (RP) nedsætter mortaliteten ved prostatacancer, men resulterer ofte i erektil dysfunktion (ED). Det skyldes, at de nervefibre, der initierer rejsningen, findes i de kavernøse nerver, der løber tæt op ad prostata. Ved ikkenervebevarende RP fjernes disse nerver, og det er ikke muligt at opnå hverken spontan rejsning eller rejsning med fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hæmmere. Imidlertid kan bevarelse af de kavernøse nerver forbedre den postoperative rejsningsfunktion [1]. Selv med god nervebevarelse er det dog ikke altid muligt at undgå ED. I et nyligt publiceret studie har man påvist, at ca. 20% bevarede fuld rejsningsfunktion efter RP, mens ca. 40% kunne opnå den ved hjælp af PDE5-hæmmere

[2]. Derfor tilbydes patienterne ofte fast behandling – såkaldt penil rehabilitering – i perioden umiddelbart efter en nervebevarende RP i håb om, at man kan forebygge permanent ED [3]. Man forestiller sig, at denne behandling vil have en rehabiliterende effekt og således gøre gavn på længere sigt. I denne artikel gennemgås evidensen bag disse behandlingsregimer, og der gives kliniske anbefalinger med udgangspunkt i den nuværende viden. Artiklen er udelukkende relateret til forholdene efter nervebevarende operationer. Efter ikkenervebevarende RP vil næsten alle patienter lide af permanent ED, og behandling vil kun være mulig med penispumper, injektionsterapi eller penisimplantater.