

PET/CT til diagnostik af sjælden genetisk sygdom hos et spædbarn

Sandra Duvnjak¹, Anne L. Nielsen² & Diana Spasojevic¹

KASUISTIK

1) Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

2) Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V04160244

Generalized arterial calcification of infancy (GACI) er en sjælden, arvelig, autosomal recessiv sygdom med en prævalens på 1/391.000, og indtil nu er der beskrevet ca. 200 tilfælde [1]. Sygdommen blev beskrevet første gang i 1901.

Årsagen til sygdommen er i de fleste tilfælde en genetisk mutation i *ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase1* (*ENPP1*), der sørger for proteinproduktion af adenosintrifosfat (ATP), som er et vigtigt element i calciumtransport på det mitochondriale niveau. Hovedmanifestationen er akkumulering af calcium i de store og mellemstore arterier. Sygdommen udvikles i føtallivet, og symptomerne, som opstår tidligt efter fødslen, er *respiratory distress syndrome*, hjerteinfarkt, *stroke* og kongenitale hjertesygdomme [1]. En tidlig diagnose og tidlig påbegyndelse af behandling øger overlevelsesraten og forebygger komplikationer.

SYGEHISTORIE

En dreng blev født i uge 37+5. Han vejede 3 kg, og hans apgarscore var 8/1 og 9/5. Seks timer efter fødslen fik han påskyndet vejtrækning. Blodprøver viste en forhøjet C-reaktivt protein-værdi på 155 mg/l. På mistanke om sepsis/meningitis blev han sat i antibiotikabehandling med ampicillin og cefuroxim med faldende

infektionstal til følge i over de næste syv dage. Blodprøver for bakterier, svampe og virus var negative. Ultralydskanning og CT af cerebrum viste ingen morfologiske forandringer. Efter afsluttet behandling med antibiotika fik han på ny stigende infektionstal og symptomer, spiste dårligt, blev utilpas og bleg og havde påvirket respiration. Pga. den kliniske forværring blev der udført PET/CT mhp. at lokalisere infektionsfokus. Undersøgelsen viste ingen oplagte infektionsfokus, men der fandtes diffuse forkalkninger af karvæggen i de store og mellemstore arterier (**Figur 1 A**), herunder aorta, koronarkar, supraaortale og viscerale arterier inklusive renale arterier og ekstremitetsarterier. Sammenholdt med fundene ved ultralydskanning af abdomen samt ekkokardiografi, hvor der sås fortykket myokardie og ventrikulær hypertrofi samt den kliniske tilstand, gav det mistanke om, at der kunne være tale om den sjældne sygdom GACI. Behandling med bisfosfonat (pamidronat) kombineret med acetylsalicylsyre blev iværksat. Gradvist sås der en klinisk bedring, og en CT uden intravenøs kontrast efter to måneders viste regression af forkalkningerne i karrene. En ekkokardiografisk kontrol viste også regression af myokardiehypertrofi.

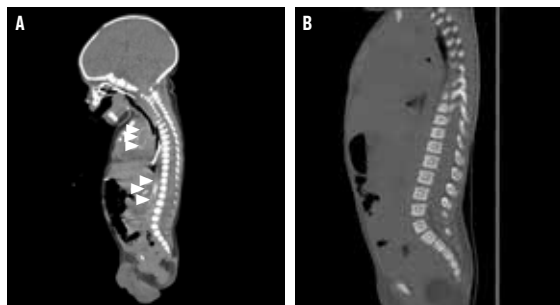
Kontrol-CT'er efter seks måneder, et og to år viste yderligere regression af karforkalkningerne (**Figur 1 B**). Da drengen var syv måneder gammel, blev han opereret for tarmiskæmi i den terminale ileum med resektion af et 40 cm langt segment, hvilket førte til udvikling af »kortarmsyndrom« kort efter operationen. Som toethalvtårig var han dagligt i behandling med antihypertensiv medicin (enal-april/amlopin) og ugentligt med bisfosfonat, og der var ikke blevet registreret nye komplikationer.

DISKUSSION

Sjældne genetiske lidelser som GACI kan være svære at diagnosticere pga. atypiske, systemiske symptomer og høj mortalitet kort efter fødslen. I sygehistorien var radiologiske modaliteter, der først og fremmest var synlige på PET/CT, afgørende for tidlig diagnose og påbegyndelse af behandling samt efterfølgende vurdering af behandlingsrespons mhp. morfologiske forandringer i de store kar. Tidlig diagnose og tidlig påbegyndelse af medicinsk behandling er desuden direkte relateret til

FIGUR 1

A. PET/CT i det sagittale snit viser udtalte diffuse forkalkninger langs aorta og i arteria mesenterica superior (markeret med pile). Drengen var to uger gammel. B. Kontrol-CT uden intravenøs kontrast, da drengen var to år gammel. Der ses kun let synlige, diskrete fine forkalkninger og tydelig regression af tidligere sete karfor-kalkninger.



overlevelse og prognose. Mortaliteten i de første seks måneder efter fødslen er høj, ca. 85% [2]. Endvidere kan man vha. genetisk undersøgelse definitivt bekræfte diagnosen og give mulighed for yderligere behandling og genetisk rådgivning ved en evt. næste graviditet. Tidlig diagnose ved mutationsanalyse fra fostervandsprøve er mulig, hvis de sygdomsfremkaldende mutationer i *ENPP1* er blevet identificeret hos tidligere tilfælde i den samme familie [2].

I andre sygehistorier i litteraturen er der beskrevet patienter, som overlevede til voksenalderen med vedvarende hypertension og hjerte-kar-følgetilstande [1]. Hos alle blev der iværksat behandling inden for de første par leveuger samt symptomatisk behandling af komplikationer. Den eneste kendte effektive medicinske behandling indtil nu er bisfosfonat [3] kombineret med antihypertensiv og symptomatisk behandling. Hos patienten i sygehistorien skete der tydelig regression af de morfologiske forandringer og forbedring af de kliniske symptomer. Endelig er de få studier og begrænsede behandlingsmuligheder en stor udfordring både for klinikerne og diagnostisk [4].

KORRESPONDANCE: Sandra Duvnjak. E-mail: Sandra.duvnjak@rsyd.dk

ANTAGET: 22. juni 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. september 2016

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

SUMMARY

Sandra Duvnjak, Anne L. Nielsen & Diana Spasojevic:

Positron emission tomography/computed tomography for diagnosing a rare genetic disease in an infant

Ugeskr Læger 2016;178:V04160244

Generalized arterial calcification of infancy is a very rare genetic disorder characterized by arterial calcifications. The symptoms are apparent within the first few weeks of life and the disease shows high mortality rates. This case report describes the clinical presentation, the radiological findings and the treatments challenges.

LITTERATUR

1. Ramjan KA, Roscioli T, Rutsch F et al. Generalized arterial calcification of infancy: treatment with bisphosphonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:167-72.
2. Kalal IG, Seetha D, Panda A et al. Molecular diagnosis of generalized arterial calcification of infancy (GACI). *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:150-4.
3. Rutsch F, Böyer P, Nitschke Y et al. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circ Cardiovasc Genet* 2008;1:133-40.
4. Albright RA, Stabach P, Cao W et al. ENPP1-Fc prevents mortality and vascular calcifications in rodent model of generalized arterial calcification of infancy. *Nat Commun* 2015;6:10006.