

## Primær hyperparatyroidisme i graviditeten

Reservelæge Morten Munk Frost Nielsen,  
overlæge Jan Stener Jørgensen, overlæge Bendt Brock Jacobsen,  
overlæge Nini R. Hegedüs, reservelæge Jesper Ryg &  
overlæge Kim T. Brixen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M,  
Gynækologisk-obstetrisk Afdeling D og Pædiatrisk Afdeling H, og  
Svendborg Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling

Hyperkalkæmi kan give neuromuskulære, gastrointestinale, renale og kardiale symptomer. Disse debuterer ofte gradvist og kan være svære at erkende. Primær hyperparatyroidisme (PHPT) forekommer sjældent i graviditeten, men diagnosen er af afgørende betydning.

### Sygehistorier

I. En 41-årig, andengangs gravid (gravida 2) kvinde med en tidligere fødsel (para 1) blev set af en obstetriker ved gestationsalder 33 (uge 33) pga. smerter i venstre nates, tørst, polydipsi og dyspepsi gennem to måneder. Objektivt var patienten smerteplaget og trist. En ultralydskanning af fosteret og en kardiokografi viste normale forhold. Patienten blev indlagt i uge 35 grundet bækkenløsning og hypertension (blodtryk (BT) 170/115 mmHg), som blev behandlet med methyldopa og labetalol med god effekt. I de følgende døgn kastede patienten op, fik hovedpine, vertigo og nykturi. Hun havde et dagligt væskeindtag på indtil 8 l. Ion-calcium var 1,98 mM og parathyroideahormon (PTH) 59,7 nM (Tabel 1). Ved en ultralydskanning af halsen påviste man en hypoekkoisk proces lokaliseret i gl. paratyroidea. S-calcitonin var normal og DNA-test for multipel endokrin neoplasie (MEN) type 1 og 2 var negativ. Patienten blev behandlet med væske og elektrolytter frem til uge 36, hvor en velskabt dreng blev forløst ved sectio (vægt 4.600 g, normal apgarscore).

Barnet havde ved fødslen hyperkalkæmi, ion-calcium 1,93 mM, og supprimeret serum-PTH. I første levedøgn faldt ion-calcium til 1,29 mM og efter 34 timer til 1,15 mM. Han blev behandlet med alfacalcidol og calcium i 16 dage. Ti dage post partum fik mater fjernet et adenom på 1,2 g. Ion-calcium normaliseredes efter tre døgn.

II. En 24-årig kvinde, gravida 2, para 1, blev undersøgt på en obstetrisk afdeling i uge 12 pga. forhøjet blodtryk. Den første graviditet var kompliceret med præeklampsi i uge 26 og præterm fødsel af et 755 g stort barn, som i to omgange blev behandlet for hypokalkæmi, men døde to måneder gammel af *infantile respiratory distress syndrome* (IRDS) og septikæmi. Maters ion-calcium blev ikke målt.

I den anden graviditet normaliseredes blodtrykket spon-

tant, men i uge 12 blev der påvist ion-calcium på 1,88 mM og PTH på 49,7 pM (Tabel 1). Patienten havde i uge 14 klaget over polyuri og træthed. Gll. parathyroideae kunne ikke påvises ved ultralyd- eller magnetisk resonans-skanning. U-katekolaminer, S-calcitonin og test for MEN viste normale forhold. I uge 18 blev et 712 mg stort adenom fjernet. Ion-calcium og PTH normaliseredes efter et døgn. Til termin fødtes et velskabt, normokalkæmisk barn (vægt 3.890 g, længde 54 cm).

III. En 26-årig kvinde, gravida 1, para 1, blev indlagt på en medicinsk afdeling med ion-calcium på 1,74 mM seks måneder efter fødsel. Patienten havde fra graviditetens begyndelse haft øget tørst, tristhed og træthed foruden hyperemesis, 17 kg vægttab og hypertension, som blev behandlet medicinsk. Patienten fødte et velskabt barn i uge 39 (vægt 3.300 g, længde 52 cm). Post partum fik barnet hypoglykæmi og sepsis, og ion-calcium var 1,06-1,11 mM i det første levedøgn.

Maters PTH var forhøjet (Tabel 1). Ved en ultralydskanning blev der påvist et paratyroideaadenom og operativt fjernedes 3,2 g hyperplastisk paratyroideaæv, hvorefter serum-PTH og calcium normaliseredes. Test for MEN var negativ.

### Diskussion

Incidensen af PHPT hos kvinder under 40 år er ca. 8 pr. 100.000 pr. år. Der er sjælden forekomst i fertil alder, og diffus symptomatologi kan forsinke diagnostikken. Patienterne havde symptomer på hyperkalkæmi, men disse kan sløres af øget kalkbehov under en graviditet. 80% af tilfældene er uden symptomer [1]. Asymptomatisk PHPT kan have forårsaget eller forværret udfaldet af den første graviditet hos patienten i sygehistorie II.

PHPT diagnosticeres ved påvisning af forhøjet ion-calcium og PTH, idet tertiær hyperparatyroidisme og familiær hypokalkurisk hyperkalkæmi dog må udelukkes.

Barnet i sygehistorie I fik neonatal hypokalkæmi, da cal-

Tabel 1. Biokemiske fund hos tre gravide patienter med primær hyperparatyroidisme.

	Reference-område	Patient		
		nr. 1	nr. 2	nr. 3
S-kalcium-ion (mmol/l) . . . . .	1,19-1,29	1,98	1,88	1,79
S-parathyroideahormon (PTH) (nmol/l) . . . . .	1,1-6,9	59,7	49,7	37,6
S-basisk fosfatase (U/l) . . . . .	80-275	343	235	416
S-magnesium (mmol/l) . . . . .	0,7-1,1	0,8	0,7	0,7
S-fosfat (mmol/l) . . . . .	0,78-1,58	0,7	0,57	0,61
P-25-OH-vitamin-D . . . . .	10-80	38	Ikke målt	Ikke målt
P-1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin-D . . . . .	40-160	170	Ikke målt	Ikke målt
S-kreatinin (mmol/l) . . . . .	44-116	81	100	99

cium modsat PTH passerer placenta, og maternel hyperkalkæmi medfører supprimering af føtal PTH-sekretion og evt. hypoplasi af gll. parathyroideae. Post partum kan der udvikles hypokalkæmi, der ubehandlet leder til tetani og perinatal død. Hypokalkæmien hos børn af mødre med PHPT indtræder efter 1-7 døgn modsat den umiddelbart indsættende hypokalkæmi, som ses ved asfyksi, præmaturitet mv. [2]. Maternel PHPT øger risikoen for intrauterin væksthæmning, lav fødselsvægt og tidlig fødsel [3].

Behandlingen af PHPT er paratyroidektomi. Er maters liv truet, skal der opereres, uanset barnets alder. Hvis symptomerne accepteres, og calciumniveauet kontrolleres, tilrådes operation i andet trimester efter organogenesen og før risikoen for inducering af præterm fødsel i tredje trimester [4]. I tredje trimester øger operation risikoen for tidlig fødsel og neonatal død [1], men der er flere meddelelser om succesfuld operation.

Hypigheden af neonatale komplikationer blandt medicinsk behandlede er 53% i forhold til 12,5% hos opererede. Tilsvarende er den neonatale dødelighed 16% henholdsvis 2,5% [3]. Af publicerede tilfælde i 1976-1990 fandt 54% af fødslerne sted til termin og uden udvikling af tetani hos barnet.

Hos yngre patienter med PHPT må fæokromocytom og medullær thyroideacancer som led i MEN udelukkes ved måling af u-katekolaminer og S-calcitonin inden operation, ligesom patienterne bør tilbydes en DNA-test [5]. Patologisk undersøgelse af væv fra patienter med MEN vil vise hyperplasi, men ikke adenom.

Væsketerapi sikrer hydrering og øger calciumudskillelsen. Calcitonin og diuretika bruges på tvingende indikation i tredje trimester, og bisfosfonater/østrogen/*specific estrogen receptor modulator* (SERM) bør ikke anvendes pga. evt. teratogen effekt. Minimal kirurgisk parathyroideakirurgi, f.eks. endoskopisk, kan overvejes.

PHPT forekommer sjældent i fertil alder, men hyperkalkæmi bør overvejes ved dyspepsi, træthed, polydipsi/-uri, præmatur fødsel og hypertension i graviditeten.

Korrespondance: Morten Munk Frost Nielsen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.  
E-mail: frostnielsen@yahoo.com

Antaget: 6. august 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

- Carella MJ, Gossain VV. Hyperparathyroidisme and pregnancy: case report and review. *J Gen Intern Med* 1992;7:448-53.
- Brock Jacobsen J, Terslev E, Lund B et al. Neonatal hypocalcaemia associated with maternal hyperparathyroidism. *Arch Dis Childh* 1978;53:308-11.
- Kelly TR. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery* 1991;110:1028-34.
- Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:365-76.
- Andersen PH, Kroustrup JP, Feldt-Rasmussen UF et al. Multipel endokrin neoplasi. Diagnostik, behandling og efterkontrol. *Ugeskr Læger* 2002;164 (suppl 1).

#### > AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Cand.scient. Lene Diness Jensen:*

### Undersøgelse af det neurobeskyttende protein parkin – opløselighed, ligand binding og ubiquitinerung



Denne ph.d.-afhandling er baseret på resultater fra laboratorieforsøg udført på Institut for Medicinsk Biokemi, Aarhus Universitet.

Parkin-proteinet en ubiquitin-protein ligase, der medierer ubiquitinerung af cellulære proteiner, som efterfølgende gendekkes og nedbrydes af proteasomet. Mutationer i *parkin*-genet er forbundet med en arvelig form for Parkinsons sygdom, hvilket viser, at dopaminerge neuroner i *substantia nigra* er særligt følsomme over for tab af parkin-aktivitet. Parkin-aktivitet kan også hæmmes af eksterne stimuli, og dermed får manglende parkin-aktivitet en rolle i udvikling af sporadisk Parkinsons sygdom. Formålet med denne undersøgelse er at belyse, hvad der påvirker parkins funktion som ligase. Vi fandt, at parkin kan fosforyleres, og at den N-terminale del af proteinet indeholder fosforyleringssteder for flere forskellige kinaser. Fosforyleret parkin er en aktiv ligase. Desuden fandt vi, at parkins N-terminale del kan binde tubulin og mikrotubuli. Fosforylering af denne del af parkin har ikke indflydelse på evnen til at binde mikrotubuli. Aggregering og dermed inaktivering af parkin sker, når celler udsættes for oxidativ stress, hæmning af proteasomet eller stoffer, der initierer apoptose. Mutationer i *parkin*-genet kan også give øget tendens til proteinaggregering ved høj cellulær proteinkoncentration. Ved lavere koncentration er mutantproteinerne opløselige, hvilket indikerer, at andre mekanismer må være årsag til disse mutationers patogenicitet.

Forf.s adresse: Institut for Medicinsk Biokemi, Universitetsparken 170, DK-8000 Århus C.

E-mail: diness@biokemi.au.dk

Forsvaret finder sted den 13. september 2005, kl. 13.00, Lille Auditorium (lokale 424) på Anatomisk Institut (bygning 1231).

Bedømmere: Lektor Claus Oxvig, Ole Steen Jørgensen og professor Niels Gregersen.

Hovedvejleder: Poul Henning Jensen.