

Effektiv behandling af hyperkalcæmi ved neonatal subkutan fedtnekrose

Reservelæge Katrine Rytto Bergstein, reservelæge Ronni Bengtson Jacobsen, overlæge Bengt Brock Jacobsen & overlæge Henrik T. Christesen

KASUISTIK

Odense Universitetshospital, HC Andersens Børnehospital, og Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, Børneafdelingen

Subkutan fedtnekrose (SCFN) er en sjælden komplikation til neonatal asfyksi.

Karakteristisk opstår blållilla, indurerede og smertefulde områder svarende til truncus og ekstremiteter i de første leveuger. Tilstanden kompliceres ofte af hyperkalcæmi uger efter hudforandringerne og kan let overses ved manglende kendskab, idet symptomerne er uspecifikke (gylpetendens, dårlig trivsel, irritabilitet og utilpashed). Behandlingen har hidtil været at øge den renale kalcium-clearance med hydrering, furosemid og prednisolon.

SYGEHISTORIER

I. En svært asfyktisk pige (fødselsvægt 4.500 g, navlesnors-pH = 6,88, Apgar-score 5/1, 7/5, 8/10) blev respiratorbehandlet i to døgn. Kramper blev behandlet med fenemal.

Da hun var seks dage gammel, udviklede pigen blårøde, indurerede og smertefulde områder på ryg, femora og overarme, hvilket var foreneligt med SCFN (Figur 1). Fjorten dage herefter udviklede hun utilpashed, fik opkastningstendens, obstipation og dårlig trivsel, som blev behandlet med sondeernæring og Movicol. Blikkontakt, motorik, tonus og reflekser var normale.



FIGUR 1

Subkutane fedtnekroser langs ryggen på patienten i sygehistorie I. Nekroserne blev behandlet med paracetamol og morfin.



Hyperkalcæmi blev påvist i seksugersalderen (Tabel 1). Ved forsøg på udtræpning af prednisolon-behandling recidiverede hyperkalcæmien, hvorfor pamidronat 0,5 mg/kg \times 1 i tre døgn blev givet intravenøst med god effekt. Ni uger efter udviklede pigen igen stigende serumkalcium og dårlig trivsel. Først ved 28-ugers-alderen sås remission uden behandling. Ultralyd af nyrer og lever var uden tegn på kalcinose.

II. En svært asfyktisk pige (fødselsvægt 4.590 g, Apgar-score 1/1, 5/5 og 8/10) udviklede i første levedøgn kramper, der blev behandlet med fenemal. Seks dage gammel blev hun irritabel og klynkende. Dagen efter diagnosticeredes SCFN på nederste lænderyg, højre hofte og proksimale femur.

Da pigen var 29 dage gammel, blev hun genindlagt med dehydratio, vægttab, obstipation og hyperkalcæmi (Tabel 2). Pga. persisterende svær hyperkalcæmi blev behandling med furosemid og rehydrering suppleret med pamidronat 1 mg/kg \times 1 givet intravenøst. Efter to infusioner blev hun hyperaktiv, irritabel, svedende, let hypertont og intermitterende febril og havde let hypokalcæmi, hvorfor behandlingen blev seponeret.

Ultralyd af lever og nyrer viste ingen kalkudfældninger.

DISKUSSION

SCFN hos nyfødte er en sjælden, smertefuld inflammatorisk hudsygdom med et selvlimiterende forløb på nogle måneder. Komplicerende hyperkalcæmi kan ubehandlet føre til kramper, hjerterytmeforstyrrelser, hepatokalcinose og nefrokalcinose, hvorfor kendskab til symptomatologi og behandling er vigtig.

Ætiologisk antages det, at hypoksisk skade i subkutan fedtvæv får fedt til at krystallisere med efterfølgende granulomatøs inflammatorisk reaktion [1]. Forhøjet triglycerid kan ses (som i sygehistorie I). Den komplicerende hyperkalcæmi menes at opstå pga. ekstrarenal 1-hydroxylering af 25-hydroxy-vitamin D i de subkutane granulomatøse granuli, analogt med andre granulomatøse sygdomme som sarkoidose og tuberkulose [1, 2]. S-1,25-dihydroxy-vitamin D var i overensstemmelse hermed forhøjet i sygehistorie I.



TABEL 1

Sygehistorie I, biokemiske data og behandling. Biokemiske referenceværdier er angivet i parentes.

	Alder, dage							
	2	42	43	79	94	108	155	200
Serumtotalcalcium, mmol/l (2,15-2,70)	2,60	-	2,18	2,88	2,67	2,70	2,85	-
Serumkalciumion, mmol/l (1,22-1,35)	1,33	1,62	1,18	1,48	1,34	1,35	1,42	1,33
Serumfosfat, mmol/l (1,36-2,26)	2,41	3,80	1,98	2,23	1,80	2,12	2,02	1,91
Serum-basisk fosfatase, U/l (100-400)	-	-	-	-	-	-	-	268
Serum-PTH, pmol/l (1,10-6,90)	-	< 0,32	-	< 0,32	4,30	-	6,80	-
Serum-25-OH-vit. D, nmol/l (45-150)	-	-	-	-	-	-	66	-
Serum-1,25-DOH-vit. D, pmol/l (60-180)	-	-	-	204	> 400	-	194	-
Serumtriglycerid, mmol/l (0,46-1,86)	-	-	-	2,50	-	-	-	-
Vit. D-profylakse		+	+					
Furosemid (0,5 mg/kg × 3)			+	+	+		+	
Prednisolon (2 mg/kg/dag)			+	+	+			
Pamidronat (0,5 mg/kg × 1 i 3 dage)					+			

DOH = dihydroxy; OH = hydroxy; PTH = parathyroideahormon.

Intravenøs pamidronatbehandling til hyperkalcæmisk SCFN er en ny behandling, som kun er beskrevet hos et lille patientantal [1, 3]. Virkningen skyldes hæmning af osteoklastaktiviteten i knoglevævet, således at mindre calcium frigives til blodbanen. Pamidronat bør gives som intravenøs infusion, da der er lav tarmabsorption [1].

Ved en dosis på 0,5 mg/kg × 1 givet intravenøst i tre døgn beskrives hurtig normalisering af serumkalcium, som i sygehistorie I. Den dobbelte dosis førte i sygehistorie II til bivirkninger. Hypokalcæmi har ikke været rapporteret ved doseringer på 0,25 eller 0,5 mg/kg/dag tre, men recidiv af hyperkalcæmien kan som i sygehistorie I ses som et led i sygdommens naturhistorie med persisterende hudforandringer og forhøjet s-1,25-dihydroxy-vitamin D.

Modsat prednisolon og furosemid er behandling med pamidronat associeret med en lav urin-kalciumudskillelse, hvor risikoen for nefrokalcinose mindskes [3, 4], og da også udeblev hos vores patienter.

Hos børn bruges pamidronat til at behandle osteogenesis imperfecta, hvor pamidronat tåles vidtgående hos børn under 20 måneder [5]. Eksperimentelle indikationer er osteoporose som følge af cerebral parese og steroidbehandling ved f.eks. morbus Crohn, og avaskulær caputnekrose.

Vores sygehistorier understøtter, at pamidronat i doseringen 0,5 mg/kg × 1 i tre dage kan anvendes til behandling af hyperkalcæmisk SCFN, måske endda som førstevalg, og understreger vigtigheden af en længerevarende kontrol efter pamidronat, da hyperkalcæmien kan remittere.



TABEL 2

Sygehistorie II, biokemiske data og behandling. Biokemiske referenceværdier er angivet i parentes.

	Alder, dage							
	12	26	30	43	47	55	79	155
Serumtotalcalcium, mmol/l (2,10-2,55)	2,74	3,88	4,51	4,14	1,79	1,98	2,67	2,38
Serumkalciumion, mmol/l (1,18-1,32)	1,35	1,71	1,94	1,91	0,98	1,13	1,35	1,33
Serumfosfat, mmol/l (1,6-3,1)	-	-	-	-	1,33	1,66	-	-
Vit. D-profylakse		+						
Furosemid (0,5 mg/kg × 2)		+	+	+	+			
Pamidronat (1,0 mg/kg × 1 i 2 dage)				+				

FØRST PÅ NETTET: 26. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Khan N, Licata A, Rogers D. Intravenous bisphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: a novel treatment approach. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:217-9.
- Finne PH, Sanderud J, Aksnes L et al. Hypercalcemia with increased and unregulated 1,25-dihydroxyvitamin D production in a neonate with subcutaneous fat necrosis. *J Pediatr* 1988;112:792-4.
- Alos N, Eugene D, Fillion M et al. Pamidronate: Treatment for severe hypercalcemia in neonatal subcutaneous fat necrosis. *Horm Res* 2006;65:289-94.
- Aucharaz KS, Baker EL, Millman GC et al. Treatment of hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis is controversial. Concerning the article by N. Alos et al.: pamidronate: treatment for severe hypercalcemia in neonatal subcutaneous fat necrosis (*Horm Res* 2006;65:289-94). *Horm Res* 2007;68:31.
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-50.