

opmærksomhed på eventuelle implicite værdier, som – såfremt de bliver gjort eksplicite – vil kunne fremme en åben diskussion om den mest hensigtsmæssige behandling af alle patienter uanset alder.

KORRESPONDANCE: Mimi Mehlsen, Psykoonkologisk Forskningsenhed, Psykologisk Institut, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail mimim@psy.au.dk

ANTAGET: 3. juli 2009

FØRST PÅ NETTET: 9. november 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Undersøgelsen er finansieret af en bevilling fra Forskningsrådet for Kultur og Kommunikation.

TAKSIGELSER: Forfatterne ønsker at takke sygeplejerske Inger Marie Qvist for hendes opmærksomhed og indsigt som interviewer.

LITTERATUR

1. Kræftens Bekæmpelse. Kræft i tal. www.cancer.dk (18. februar 2009).
2. Rahmqvist M. Patient satisfaction in relation to age, health status and other background factors: a model for comparisons of care units. *Int J Quality Health Care* 2001;13:385-90.
3. Heje HN, Olesen F. Patients' evaluations as quality measurements in general practice. *Ugeskr Læger* 2002;164:5386-9.
4. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S et al. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 2007;10:1858-69.
5. Tallarico M, Figueiredo M, Goodman M et al. Psychosocial determinants and outcomes of chemotherapy in older women with breast cancer: what do we know? What do we need to know? *Cancer J* 2005;11:518-28.
6. Maly RC, Leake B, Silliman RA. Health care disparities in older patients with breast carcinoma: informational support from physicians. *Cancer* 2003;97:1517-27.
7. Greene MG, Adelman RD. Physician-older patient communication about cancer. *Patient Educat Counsel* 2003;50:55-60.
8. Kvale S. Interview. En introduktion til det kvalitative forskningsinterview. København: Hans Reitzels Forlag, 2001.
9. Maunsbach M, Dehlholm-Lambertsen B. Kvalitative metoder i empirisk sundhedsforskning II: Gyldighedskriterier. *Nordisk Medicin* 1997;112:63-5.
10. Schmidt L, Holstein B. Kvalitative forskningsmetoder. I: Andersen D, Havsteen B, Riis P, eds. *Sundhedsvidenskabelig forskning*. En introduktion. København: FADLs Forlag, 1999:315-37.
11. Vallgårda S, Krasnik A. Sundhedstjeneste og sundhedspolitik. En introduktion. 3 ed. København: Munksgaard Danmark, 2002.
12. Lægeforeningen. Lægeløftet. www.laeger.dk (18. februar 2009).
13. Dansk Sygeplejeråd. De Sygeplejeetiske Retningslinier. www.dsr.dk (18. februar 2009).
14. Berntsen D, Rubin DC. Emotionally charged autobiographical memories across the life span: the recall of happy, sad, traumatic, and involuntary memories. *Psychol Aging* 2002;17:636-52.
15. Penson RT, Daniels KJ, Lynch TJ. Too old to care? *Oncologist* 2004;9:343-52.

Genetiske risikofaktorer for abortus habitualis og obstetriske komplikationer

Professortiltrædelsesforelæsning

Professor Ole Bjarne Christiansen

STATUSARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Aalborg Sygehus, Obstetriske og Gynækologiske Afdeling

Abortus habitualis (AH), der er defineret som tre eller flere konsekutive spontanaborter, rammer 2-5% af kvinder, som forsøger at få et barn [1]. Spontanabort er defineret som død eller udstødelse af et intrauterint foster før 22. graviditetsuge. Det er omdiskuteret, hvilket omfang biokemiske graviditeter – der går til grunde, før det er muligt ultralydsmæssigt at påvise gestationssæk i uterus – skal betegnes spontanaborter og indgå i diagnosen AH.

FØTALE ÅRSAGER TIL ABORTUS HABITUALIS

De novo-opståede kromosomfejl hos fosteret er årsag til ca. 50% af spontanaborterne i baggrundsbefolkningen, hvorimod nogle få kromosomabnorme aborter skyldes, at en forælder er bærer af en balanceret translokation. Hyppigheden af spontanabort er højere end 50% efter 40-års-alderen, hvilket primært skyldes, at risikoen for autosomal trisomi hos fosteret stiger kraftigt efter denne alder. Risikoen for føtal kromosomanomali falder med antallet af forudgående spontanaborter [2], og hos yngre kvinder med fem

eller flere spontanaborter er risikoen for kromosom-abnorm abort kun 20-40% [2].

MATERNELLE ÅRSAGER TIL ABORTUS HABITUALIS

Uterine misdannelser og diverse hormonelle forstyrrelser, trombosedisponerende faktorer og immunologiske abnormiteter findes med øget hyppighed hos AH-patienter i forhold til kontrolpersoner. Hvad angår de fleste af disse faktorer, er associationerne svage, den negative prognostiske betydning er usikker, og nogle (f.eks. leukocytantigen- og autoantistoffer) kan være en følge af frem for at være årsag til AH [1].

Der er en øget hyppighed af AH og spontanabort blandt førstegradsslægtninge til patienter med AH uden parentale kromosomanomalier [3], hvilket tyder på, at andre arvelige risikofaktorer er involveret i patogenesen til AH. I det følgende fremlægges en række indicier fra egne undersøgelser, som understøtter tanken om, at materielle ikkekromosomale genetiske biomarkører er kausalt associeret til AH.

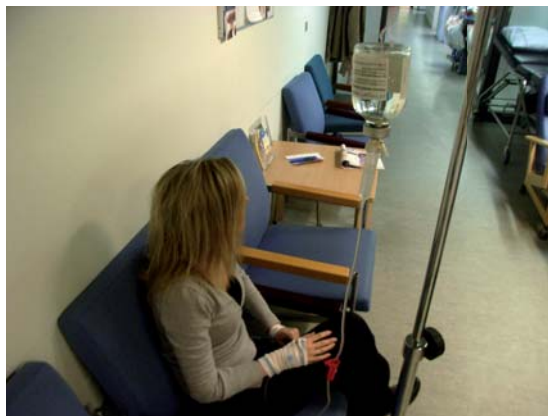
IKKEKROMOSOMALE, MATERNELLE GENETISKE BIOMARKØRER OG ABORTUS HABITUALIS

Hyppigheden af en række autoimmune sygdomme hos 328 konsekutivt henviste AH-patienter fandtes at være højere end blandt danske kvinder i fertil alder [2]. Flertallet af disse sygdomme er betinget af multifaktoriel arv – idet en række genetiske faktorer af betydning for inflammation og brud på immunologisk tolerance hver for sig bidrager beskedent til sygdomsrisikoen – men samlet medfører de en betydelig risiko. Overhyppigheden af autoimmun sygdom ved AH tyder derfor på, at adskillige risikogener for autoimmun sygdom også er risikofaktorer for AH.

Hos 217-588 kvinder med AH og kontrolpersoner undersøgte vi varianter i gener/genregioner af betydning for immunfunktionen: HLA-regionen og mannose-bindende lektin (MBL)-2-genet samt de trombose-disponerende polymorfier faktor II-20210A (F-II) og faktor V-G1691A Leiden (FVL).

I HLA-klasse II-loci fandtes, at HLA-DRB1*03-allelet var hyppigere ($p = 0,01$) hos AH-patienter end hos kontroller, og hyppigheden steg med antallet af forudgående spontanaborter [4]. Det nonklassiske HLA-G-gen er særligt interessant, da det koder for det væsentligste vævstypemolekyle, der er udtrykt på trofoblastvæv: HLA-G. Denne HLA-G-ekspression menes at være en af mekanismerne, som hindrer en immunologisk afstødning af det semiallogene foster i en normal graviditet. En 14-basepar (bp)-lang insertionspolymorfi i HLA-G-genet er formentligt associeret med lav ekspression af HLA-G på trofoblastceller og lav koncentration af opløst HLA-G i plasma. Homozygoti for insertionen fandtes hyppigere ($p < 0,05$) hos AH-patienter end hos kontroller [5].

Plasmakoncentration af det komplementaktiverende MBL er betinget af polymorfier i MBL-2-genet. Lav koncentration af MBL (< 100 ng/ml) fandtes med øget hyppighed hos AH-patienter i forhold til kontrolpersoner [6], og hyppigheden steg ($p < 0,05$) med antallet af tidlige aborter. Hos patienter med gentagne tilfælde af uforklaret sen intrauterin fosterdød påvistes en øget ($p = 0,001$) hyppighed af geno-



Intravenøs immunglobulinbehandling af patient med abortus habitualis.

typer, som var associeret til lav MBL-koncentration i forhold til kontrolpersoner [7].

I en prospektiv undersøgelse fandtes, at tilstedeværelse af F-II- og FVL-mutationerne forringede chancen for fødsel ($p < 0,05$) hos AH-patienter i forhold fravær af disse.

MATERNELLE GENETISKE BIOMARKØRER OG SEKUNDÆR ABORTUS HABITUALIS

AH-populationen kan groft opdeles i to; patienter med primær AH, som udelukkende har haft tidlige spontanaborter, og patienter med sekundær AH, som forud for rækken af aborter har haft en levende- eller dødfødsel. Sidstnævnte udgør ca. 35% af patienterne. Vore undersøgelser tyder på, at baggrunden for primær og sekundær AH er forskellig.

Patienter med sekundær AH var signifikant hyppigere end både patienter med primær AH og kontrolpopulationen bærere af HLA-DRB1*03-allelet ($p < 0,001$) [4]. Homozygoti for HLA-G14 bp-insertionen påvistes signifikant hyppigere ved sekundær AH end hos kontroller og også hyppigere ved sekundær end ved primær AH.

Kvinder med sekundær AH har hyppigere født en dreng end en pige (60,3% versus 39,7%, $p < 0,001$) før rækken af aborter [8], hvorimod chancen for at føde en pige er øget efter rækken af aborter ($p = 0,02$). Patienter med en førstefødt dreng har også en ($p = 0,001$) lavere chance for efterfølgende fødsel end dem, som har en førstefødt pige [8]. Dette kunne forklare ved, at der var fremprovokeret en immunreaktion mod mandsspecifikke minor-vævstypenantigener (HY-antigener) under første graviditet med en dreng, som påvirker efterfølgende graviditeter og i særlig grad drengefostre negativt. Undersøgelser af relevante HLA-polymorfier hos patienter med sekundær AH understøtter denne teori. Tilstedeværelse hos donor af HLA-DQB1*0501/0502-, -DRB1*15- eller



FAKTABOKS

Fem grupper af genvarianter, som har betydning for immunfunktion og trombofili, findes med øget hyppighed hos kvinder med abortus habitualis.

Genvarianterne har negativ prognostisk betydning hos kvinder med abortus habitualis som udtryk for kausal association.

Genvarianterne er associeret til lav fødselsvægt og andre obstetriske og neonatale komplikationer hos patienter med abortus habitualis.



TABEL 1

Genetiske eller genetisk bestemte biomarkører, som er associeret både med risikoen for abortus habitualis/ny spontanabort samt med øget risiko for obstetriske eller neonatale komplikationer.

| Maternel biomarkør | Graviditetsanamnese | Association til abortus habitualis eller ny spontan abort | Association til obstetriske eller neonatale komplikationer ved abortus habitualis |
|---|---------------------------|---|---|
| HLA-klasse II-HY-restriktionsalleler | Tidligere fødsel af dreng | Ja | Lav fødselsvægt Dødfødsel |
| HLA-DRB1*03 | Tidligere fødsel | Ja | Ikke undersøgt |
| Homozygoti for HLA-G-14 bp-insertion | Tidligere fødsel | Ja | Lav fødselsvægt Dødfødsel |
| MBL < 100 ng/ml | Ikke relevant | Ja | Lav fødselsvægt Dødfødsel |
| Faktor II- eller faktor V-Leiden-mutation | Ikke relevant | Ja | Lav fødselsvægt Dødfødsel |

HLA = leukocytantigener; HY = mandsspecifikke minor-vævstypeantigener; HLA-G = vævstypemolekyle udtrykt på trofoblastvæv; MBL = mannosbindende lektin.

-DRB3*03-allelerne er vigtige genetiske risikomarkører for udvikling af anti-HY-immunitet efter knoglemarvstransplantation. AH-patienter med disse HLA-klasse II-alleler og en førstefødt dreng havde en signifikant dårligere graviditetsprognose end patienter med en førstefødt dreng uden allelerne, der havde samme fødselschance, som patienter med en førstefødt pige [9].

OBSTETRISKE KOMPLIKATIONER OG ABORTUS HABITUALIS

Man har tidligere fundet, at kvinder med AH har en øget risiko for obstetriske komplikationer i de graviditeter, som ikke aborteres. Patienter med AH var selv født med signifikant lavere gennemsnitlig fødselsvægt end kontroller [10]. Dette tyder på, at sammenhængen mellem lav fødselsvægt og AH enten er genetisk betinget eller betinget af faktorer, som havde afspillet deres rolle under de senere AH-patienters intrauterine liv. Hos patienter med sekundær AH fandt vi en signifikant øget hyppighed af obstetriske komplikationer både før og efter rækken af aborter. Det er især i graviditeter efter abortrækken hos patienter med en førstefødt dreng, hvor moderen bærer de HLA-klasse II-alleler, som er restriktionselementer for anti-HY immunitet, at den obstetriske risiko er stor. Hos kvinder med sekundær AH var homozygoti for HLA-G14bp-insertionen endvidere associeret med fødsel af børn med signifikant reduceret fødselsvægt sammenlignet med de øvrige patienter.

Børn, der blev født efter 37 uge af kvinder med AH og lavt plasma-MBL havde signifikant lavere fødselsvægt end børn, der var født af patienter med normal MBL-koncentration [6].

F-II- og FVL-mutationerne menes at være associeret til intrauterin vækstretardering og andre obstetriske komplikationer. AH-patienter, som er bærere af

en af de to mutationer, fandtes i vores klinik at have en signifikant overhyppighed af tidligere dødfødsel.

FÆLLES GENETIK BAG ABORTUS HABITUALIS OG OBSTETRISKE KOMPLIKATIONER

De genetiske biomarkører, som vore studier har fokuseret på, er således alle associeret med både øget risiko for ny spontanabort og lav fødselsvægt og andre obstetriske komplikationer hos patienter med AH (Tabel 1). Denne association kan i teorien forklares ved, at det øgede inflammatoriske/tromboemboliske beredskab, som betinges af tilstedeværelsen af biomarkørerne, resulterer i reduceret invasionsdybde og vaskularisering af trofoblasten, der i sværere tilfælde medfører tidlig spontanabort og i lettere tilfælde sen intrauterin væksthæmning.

BEHANDLING

Hvad angår kirurgiske og hormonelle behandlinger af AH forligger ingen eller kun små og ældre kontrollerede undersøgelser, og ingen af disse behandlinger kan siges at være evidensbaserede. Den behandling, som man hidtil har betegnet som den mest evidensbaserede, er lavdosisheparin til patienter med antifosfolipidantistoffer; men nyere undersøgelser har også rejst tvivl om denne behandlings effektivitet.

To varianter af immunmodulatoriske behandlinger har været anvendt: injektioner med allogene lymfocytter og intravenøs immunglobulin (IvIg).

Injektion/infusion af allogene lymfocytter ser ud til at øge chancen for levendefødsel hos patienter med primær AH med mange aborter [1], men da behandlingseffekten er relativt beskedne, og behandlingen ikke er helt risikofri, anvendes den nu sjældent.

IvIg har en antiinflammatorisk effekt ved mange autoimmune sygdomme og har beskedne bivirkninger. I en Cochraneanalyse af relevante undersøgelser

konkluderede man, at IvIg ikke havde terapeutisk effekt ved AH; men det store flertal af de inkluderede patienter havde primær AH. Blandt patienter med sekundær AH fandt vi i modsætning hertil en signifikant behandlingseffekt [11] – et fund, som blev bekræftet i en metaanalyse, i hvilken man foretog separat analyse af patienter med primær og sekundær AH.

FREMTIDEN

Det er tvivlsomt, om man i fremtiden vil identificere biomarkører med høj specificitet og stærk prognostisk betydning for AH.

De økonomiske muligheder for at foretage *genome-wide screening* for > 100.000 enkelt nukleotidpolymorfier ved AH er nok ikke til stede; men man kunne i stedet screene for polymorfier i kandidatgener af betydning for brud på immunologisk tolerance, inflammatorisk respons, trombofili og endokrin regulering. Herefter kunne man rubricere AH-patienter i grupper med fortrinsvis immunologisk, tromboembolisk eller endokrin patogenese som basis for inklusion i relevante behandlingsafprøvninger.

KONKLUSIONER

Blandt patienter med uforklarlig AH fandt vi, at specifikke polymorfier i HLA-regionen og MBL-2-genet samt F-II- og FVL-mutationerne alle havde negativ prognostisk betydning for efterfølgende graviditetsudfald både hvad angår chancen for levendefødsel, fødselsvægt og obstetriske komplikationer. Nogle polymorfier påvist kun med øget hyppighed hos patienter med sekundær AH.

Allerede nu er der så stærke holdepunkter for, at AH og mange obstetriske/perinatale komplikationstilstande deler genetiske risikofaktorer, at AH-patienter bør monitoreres intensivt i tredje trimester.

KORRESPONDANCE: Ole Bjarne Christiansen, Obstetrisk og Gynækologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, DK-9100 Aalborg. E-mail: olbc@rn.dk.

ANTAGET: 30. januar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

LITTERATUR

- Christiansen OB, Andersen A-MN, Bosch E et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-39.
- Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS et al. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gyn Obstet Invest* 2008;66:257-67.
- Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 1996;2:271-93.
- Kruse C, Steffensen R, Varming K et al. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1*03 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19:1215-21.
- Hviid TV, Hylenius S, Lindhard A et al. Association between human leukocyte antigen-C genotype and success of in-vitro fertilization and pregnancy outcome. *Tissue Antigens* 2004;64:66-9.
- Kruse C, Rosgaard A, Steffensen R et al. Low serum level of mannan-binding lectin is a determinant for pregnancy outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1313-20.
- Christiansen OB, Nielsen HS, Lund M et al. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses. *Hum Reprod* 2009;24:291-9.
- Nielsen HS, Nybo Andersen A-M, Kolte AM et al. A firstborn boy is suggestive of a strong prognostic factor in secondary recurrent miscarriage: a confirmatory study. *Fertil Steril* 2008;89:907-11.
- Nielsen HS, Steffensen R, Varming K et al. Association between HLA-restricting HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy. *Hum Mol Genet* 2009;18:1684-91.
- Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG et al. Study of the birthweight of parents experiencing unexplained recurrent miscarriages. *BJOG* 1992;99:408-11.
- Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002;17:809-16.

Autoimmun hypophysitis

Stud.med. Therese Krarup & overlæge Claus Hagen

RESUME

Autoimmun hypophysitis (AH) – ofte kaldet lymfocytær hypophysitis – er en sjælden sygdom, hvor der ses inflammation i hypofysen. Sygdommen forårsager forstørrelse af hypofysen og hypofyseinsufficiens. Symptomerne er ofte hovedpine ledsaget af varierende grad af hypofyseinsufficiens og polyuri. AH forekommer overvejende hos kvinder under graviditet eller postpartum, men kan også ses hos mænd og børn [1]. AH er ofte associeret med andre autoimmune sygdomme, hvoraf den hyppigste er Hashimotos thyroiditis [2]. Symptomerne forårsages af forstørrelse af hypofysen og forstyrrelser i dennes hormonsekretion. Behandling er enten immunsupprimerende behandling eller kirurgi.

Autoimmun hypophysitis er en sjælden sygdom, hvor der udvikles inflammation i hypofysen. Sygdommen kan inddeles efter anatomisk klassifikation i tre former. Lymfocytær adenoypophysitis (LAH), lymfocytær infundibuloneurohypophysitis (LINH) og lymfocytær panhypophysitis (LPH) [3]. Af disse tre former er LAH den hyppigst forekommende, mens LINH er den mest sjældne. AH blev først beskrevet af Goudie & Pinkerton [4] i 1962, og siden da er 379 tilfælde med AH blevet rapporteret i litteraturen [1, 5, 6]. Incidensen er ukendt, og sygdommen formodes at være underestimeret, da den gennem tiden er blevet fejldiagnosticeret som hypofyseadenom og Sheehan syndrom

OVERSIGTSARTIKEL

Bispebjerg Hospital,
Medicinsk Afdeling I,
Endokrinologisk Afsnit