

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- drogen blokade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001;92:1444-50.
23. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-55.
 24. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12.
 25. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.
 26. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9-17.
 27. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
 28. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 2002;17:521-7.
 29. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
 30. Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH Jr. Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. *Geriatrics* 1999;54:20-8.
 31. Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2003;67:1521-6.
 32. Ringe JD. Osteoporose des Mannes. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:925-8.

Udredning og diagnostik af familiær hypokalciurisk hyperkalcæmi i Danmark

Læge Signe Engkjær Christensen,
molekylærbiolog Peter H. Nissen &
overlæge Peter Schwarz

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C og Klinisk Biokemisk Afdeling, og
H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling og Endokrinologisk Afdeling

Resume

Familiær hypokalciurisk hyperkalcæmi (FHH) er en autosomal dominant arvelig tilstand, der skyldes inaktiverende mutationer i genet, der koder for den calciumfølsomme receptor (CaSR) på kromosom 3. Den estimerede prævalens af FHH er 1 pr. 10.000 [1]. FHH er kendetegnet ved en normoparathyroid/hyperparathyroid ligevægtshyperkalcæmi med lav/normal renal calciumekskretion. Partiel parathyroidektomi har ingen effekt på patienternes plasma-calcium. Ved total parathyroidektomi vil patienten blive hypokalciurisk. FHH kan ikke og skal ikke behandles. Vi har på hhv. Århus Sygehus og Hvidovre Hospital etableret en klinisk anvendelig metode baseret på DNA-sekventering mhp. undersøgelse for mutationer i CaSR-genet. Dette muliggør familieudredning ved hjælp af DNA-undersøgelse af FHH-patienter og deres pårørende. Vi præsenterer en oversigt over de kliniske og molekylærbio-logiske aspekter ved FHH og CaSR-genet samt en præcis diagnosticering af FHH. Herved undgås fejlagtige, unødvendige og farlige hals-eksplorationer og parathyroidektomier hos FHH-patienter.

Calciumhomøostase er primært reguleret af parathyroidea-hormonet (PTH) og sekundært af 1,25-dihydroxyvitamin D. Hormonerne indgår i forskellige regulatoriske tilbagekob-

lingssystemer, der virker på knoglernes osteoblaster, osteocytter, overfladeosteocytter (*lining cells*) og osteoklaster og regulerer den renale tubulære calciumreabsorption og den intestinale calciumabsorption. Hovedformålet med reguleringen er at vedligeholde et meget konstant plasmacalciumniveau. Ændringerne i P-Ca²⁺ registreres via den calciumfølsomme receptor (*calcium sensing receptor*, CaSR).

Jackson & Boonstra rapporterede i 1966 om en familie med uforklaret dominant arvelig hyperkalcæmi, som klinisk mindede om primær hyperparatyroidisme (PHPT), men hvor hyperkalcæmien var behandlingsrefraktær ved partiel parathyroidektomi [2]. Først i 1972 blev tilstanden nærmere karakteriseret som en tilstand med livslang godartet hyperkalcæmi uden den forventede parathyroideapathologi som ved PHPT [3]. Foley navngav sygdommen familiær benign hyperkalcæmi. Sygdommen er senere beskrevet i detaljer af en række forfattere [4-7] og kaldes nu familiær hypokalciurisk hyperkalcæmi (FHH). Marx *et al* overvejede allerede i 1980'erne om, der kunne være en sammenhæng mellem FHH og abnorm følsomhed for calcium [8, 9].

Formål

Studiets formål er at give et overblik over den nyeste viden inden for feltet arvelig hyperkalcæmi, med speciel vægt på familiær hypokalciurisk hyperkalcæmi og de differentialdiagnostiske overvejelser i forbindelse hermed.

Metode

Vi har søgt i PubMed og foretaget en fritekstsøgning på *familial hypocalciuric hypercalcemia* og *familial benign hypocalciuric hypercalcemia*, samt anvendt søgemaskinen www.bmj.com/

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

searchall/ og her har vi ligeledes søgt under *familial hypocalciuric hypercalcaemia* og *familial benign hypocalciuric hypercalcaemia*.

Den calciumfølsomme receptor – struktur og funktion

Den calciumfølsomme receptor (CaSR) hos mennesker er et glykoprotein på 1.078 aminosyrer [10] og tilhører superfamilien af G-protein-koblede receptorer. Den er lokaliseret til cellemembranen og indeholder syv transmembranale domæner. Derudover har receptoren en ekstracellulær, hydrofob, N-terminal og et intracellulært, hydrofilt C-terminalt domæne. Ca^{2+} og i mindre grad Mg^{2+} bindes til den ekstracellulære del. Her ved aktiveres det koblede G-protein og dermed fosfolipase C og inositol-trifosfat intracellulært. Der frigøres Ca^{2+} fra det endoplasmatiske reticulum, og samtidig øges influx af ekstracellulær Ca^{2+} gennem spændingsuafhængige kanaler. Dette igangsætter en kaskade af intracellulære ændringer, der medfører en effekt svarende til det registrerede P- Ca^{2+} -niveau.

CaSR's lokalisation i gll. parathyroideae, C-cellerne i gl. thyroidea, nyretubuli, epitelceller (ventrikel og tarm) og skelettet (osteoklaster og osteoblaster) tyder på, at receptoren spiller en central rolle for reguleringen af calciumhomøostasen. Herudover findes receptoren i bl.a. centralnervesystemet (CNS), hvor den kan have betydning for regulering af organismens væske- og elektrolytbalance [11] og for indholdet af calcium i cerebrospinalvæsken [12].

CaSR har en unik funktion, idet den kan registrere ændringer i koncentrationen af så lavmolekylære forbindelser som divalente kationer (calcium og i mindre grad magnesium og strontium) [13] i millimolære mængder [14]. Som for andre receptorer findes der sygdomsfremkaldende mutationer i genet, som koder for CaSR. Disse mutationer kan være enten inaktiverende (medfører FHH) eller aktiverende for receptoren (medfører autosomal dominant hypokalcaemi (ADH)). I 1993 klonedes den bovine CaSR [15], og i 1993 beskrev Pollak *et al* den første mutation i CaSR og viste, at inaktiverende mutationer i CaSR-genet medfører FHH hos heterozygote og neonatal svær hyperparatyroidisme (NSHPT) hos homozygote ud fra fire observationer: 1) CaSR-genet og FHH/NSHPT-locus findes begge på kromosom 3, 2) unikke mutationer i CaSR-genet hos tre familier fandtes kun hos afficerede familiemedlemmer og ikke hos 50 normokalcæmiske individer, 3) injektion af cRNA, som indeholdt R796W-mutationen, i et celledsystem medfører syntese af CaSR-protein med nedsat calciumfølsomhed og 4) et individ med to kopier af E298K-mutationen udviklede den homozygote form for FHH, kaldet NSHPT [16].

Den første aktiverende mutation, der forårsager en livslang hypokalcaemisk tilstand, ADH, blev beskrevet i 1994 [17, 18]. Den diagnosticeres langt sjældnere end FHH.

Interessen for disse genetiske sygdomme er stigende, dels fordi diagnosen nu i klinikken kan stilles ved undersøgelse af CaSR-genet for mutationer, dels fordi det er vigtigt diagnostisk at afgrænse sygdommene fra PHPT (specielt de familiære former) og fra idiopatisk hyperparatyroidisme.

CaSR og set-point for PTH-sekretionen

PTH-koncentrationen i plasma er af afgørende betydning for reguleringen af plasmacalcium. Der eksisterer et invert, sigmoidalt forhold mellem den ekstracellulære calciumkoncentration og PTH (Figur 1), således at et fald i plasmacalcium medfører en betydelig stigning i plasma-PTH, indtil den maksimale kapacitet nås. Calcium-*set-point* for PTH-sekretionen defineres som den ekstracellulære koncentration af Ca^{2+} , som hæmmer sekretionen af PTH med 50% af den maksimale sekretion [1]. Da P- Ca^{2+} regulerer PTH-sekretionen via CaSR [19], vil calcium-*set-point* være et udtryk for CaSR-følsomhed for ekstracellulært calcium. Aktiverende og inaktiverende mutationer i CaSR vil derfor påvirke calcium-*set-point* for PTH-sekretionen (Figur 1). Klinisk kan man bestemme calcium-*set-point* med calcium/citrat-clampeteknik [20, 21].

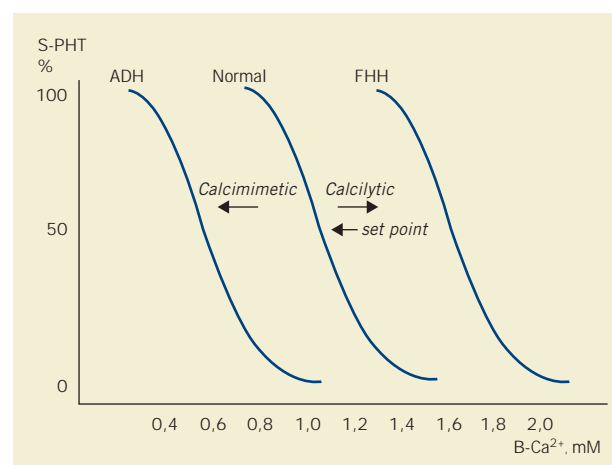
CaSR og antistoffer

Den calciumfølsomme receptor kan i sjældne tilfælde påvirkes af antistoffer. I 2003 beskrev Kifor fire patienter med en FHH-lignende tilstand betinget af inaktiverende antistoffer over for CaSR, hvor antistoffernes effekt på CaSR kunne dokumenteres ved øget sekretion af PTH [22].

Agonister og antagonister for CaSR

Receptoren har andre agonister ud over Ca^{2+} og Mg^{2+} , heriblandt gadolinium $^{3+}$ og neomycin B. Agonisterne har forskellig potens: gadolinium $^{3+}$ > neomycin B > Ca^{2+} > Mg^{2+} [23], herudover er strontium (Sr^{2+}) også en CaSR-agonist. Sr^{2+} har en antiresorptiv effekt, som skyldes både mindsket knogleresorption og øget knogleformation [13] og udgør en potentiel behandling af osteoporose.

Andre ioner har ligeledes vist sig at påvirke den calciumfølsomme receptor. For eksempel medfører længerevarende



Figur 1. *Set-point* (den ekstracellulære (B) calciumkoncentration, der hæmmer parathyroideahormon (PTH)-produktionen med 50% af maksimal PTH-produktion) ved autosomal dominant hypokalcaemi (ADH), normalt calciumstøfskifte og familiær hypokalciurisk hyperkalcaemi (FHH) og demonstration af effekten af *calcimimetics* og *calcilytics* på den calciumfølsomme receptor (CaSR). Figuren er venligst udlånt af Tfelt-Hansen & Schwarz [1].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

behandling med litium (Li⁺) nefrogen diabetes insipidus og hyperparatyroidisme, herunder nedsat følsomhed for calcium i CaSR. Disse patienter udvikler et FHH-lignende syndrom med hyperkalcæmi, normal/forhøjet PTH og relativ hypokalciuri på grund af generelt nedsat calciumfølsomhed i bl.a. gll. parathyroideae og nyrerne [24]. Det vil sige, at disse patienter har et øget calcium-*set-point* for PTH-sekretionen, idet et forhøjet ekstracellulært calciumniveau er forudsætning for at få et intracellulært respons.

CaSR er også følsom over for andre medikamina, der i øjeblikket er under udvikling. Det drejer sig om receptoragonister kaldet *calcimimetics*, der muligvis får betydning for behandling af primær, sekundær og tertiær hyperparatyroidisme [25], samt receptorantagonister kaldet *calcilytics*, som kan få betydning for behandlingen af osteoporose [26].

Familiær hypokalciurisk hyperkalcæmi

- kliniske aspekter

De aktiverende mutationer i CaSR medfører i heterozygote tilfælde FHH, som er autosomal dominant arvelig og har en prævalens på 1 pr. 10.000 [1] (Tabel 1).

FHH er kendetegnet ved få eller ingen symptomer og normoparatyroid/hyperparatyroid ligevægtshyperkalcæmi, som er behandlingsrefraktær ved partiel paratyroidektomi [2].

Ved FHH ses normalt store eller let hyperplastiske gll. parathyroideae ved ultralyd af gll. parathyroideae eller ved operation. Ved PHPT findes der oftest (80-90% af tilfældene) et enkelt adenom ved ultralyd af gll. parathyroideae eller ved operation.

Hyperkalcæmien diagnosticeres oftest tilfældigt - enten ved undersøgelser i forbindelse med uspecifikke klager eller ved udredning af f.eks. træthed, tørst, øgede diureser eller muskelsmerter. Ved klinisk mistanke udredes patienten sædvanligvis som ved PHPT (Figur 2).

Biokemisk findes der en nedsat calcium-kreatinin-*clearance*-ratio, oftest <0,01, jf. Figur 2 for beregningsmetoden. Dette skyldes den nedsatte følsomhed for calcium i nyretubuli, som medfører, at det forhøjede P-Ca²⁺ registreres som værende normalt for patienten. Derfor udskiller nyrerne normale mængder calcium. Med en lav calcium-*clearance* og normal kreatinin-*clearance* bliver ratioen mellem calcium-*clearance* og kreatinin-*clearance* lav. Modsat forholder det sig ved arvelig og sporadisk PHPT, hvor calcium-*clearance* er forhøjet, hvorved også calcium-kreatinin-*clearance*-ratioen stiger (>0,01).

Familieopsporing

Sygdommen er som omtalt autosomal dominant arvelig, hvilket medfører, at halvdelen af førstegenerationsmedlemmer statistisk set kan have sygdommen. Der er derfor indikation for familieopsporing med henblik på at forebygge unødvendig paratyroidektomi hos familiemedlemmerne. Desuden kan calciumscreening af familiemedlemmer være indiceret som

Tabel 1. Differentialdiagnostik imellem familiær hypokalciurisk hyperkalcæmi (FHH), primær hyperparatyroidisme (PHPT) og arvelige former for PHPT.

	FHH	PHPT	Arvelige former for PHPT
Debuttidspunkt	Ved fødslen ^a	Oftest > 50 år	Variierende
Symptomer	Få/ingen	Asymptomatisk hos de fleste Nedsat knoglemineral Urolitiasis	Variierende
Plasmacalcium	Forhøjet	Forhøjet	Forhøjet
Plasmamagnesium	Normalt/forhøjet	Variierende	Variierende
Plasmafosfat	Normalt/let nedsat	Normalt/lavt	Normalt/meget lavt
1,25(OH) ₂ -vit. D	Normal	Normalt/forhøjet	Normalt/forhøjet
P-PTH	Normal (80%) forhøjet (20%)	Forhøjet, evt. højt i normalområdet	Forhøjet
Urincalcium	Normal/lav	Forhøjet	Forhøjet
Urinmagnesium	Lav	Normal/forhøjet	Normal/forhøjet
Calcium-kreatinin-clearance-ratio	Oftest <0,01	Oftest >0,02	Oftest >0,03
Hyppighed	1:10.000 [1]	2:100.000/år hos mænd og 6:100.000/år hos kvinder i Danmark	Sjældne, led i MEN1, MEN2A etc.
Patologi ved partiel paratyroidektomi	Hyperplasi	Adenom 80-85% Hyperplasi 15-20%	Adenom, cancer parathyroideae

a) Kun symptomatisk ved homozygot mutation (neonatal svær primær hyperparatyroidisme) [34].

MEN = multipel endokrin neoplasi.

led i udredningen af den enkelte indekspatient, hvis det er vanskeligt at differentiere mellem FHH og PHPT, f.eks. ved hyperparatyroid hyperkalcæmi med calcium-kreatinin-*clearance*-ratio på 0,01-0,02.

Behandling

FHH kan ikke behandles kausalt, og der er specielt ikke indikation for paratyroidektomi. Det er imidlertid væsentligt at gennemgå den medicin, som patienterne får, idet ganske mange medikamina påvirker calciummetabolismen (Tabel 2).

Et dagligt vitamin-D-tilskud på 800 IU pr. dag (20 mikrogram pr. dag) er fortsat indiceret hos patienter med FHH og samtidig osteoporose. Tilskud af vitamin D har generelt større betydning for frakturforebyggelse og muskelfunktion end kalktilskud, som dog også kan gives til FHH-patienter. De eneste komplikationer ved FHH, der i øjeblikket er sandsynliggjorte, er en let øget forekomst af recidiverende pankreatitis og kondrocalcinose [27] samt en øget risiko for unødvendig parathyroideaoperation grundet fejldiagnosticering som PHPT. Der er fortsat stor usikkerhed mht. hyppigheden af forekomsten af osteoporose, myopati, nyresten, diabetes og hypertension hos FHH-patienterne.

Efter partiel paratyroidektomi har FHH-patienterne fortsat

Klinik

Objektiv undersøgelse indeholdende hjerte- og lungestetoskopi, palpation af abdomen, vurdering af pulsforhold, måling af højde og vægt.

Blodprøver

Hæmatologiske kvantiteter, sænkingsreaktion, P-ioniseret calcium, P-total-calcium ($\times 3$), P-total-korr.-calcium ($\times 3$), P-parathyroideahormon ($\times 3$), P-albumin, P-fosfat, P-magnesium, P-TSH, P-25(OH)-vitamin D, 1,25(OH)₂-vitamin D, P-natrium, P-kalium, P-kreatinin, PP, P-ALAT, P-bilirubin, P-basisk fosfatase.

Røntgenundersøgelser

Røntgen af thorax
Røntgen af columna thoracolumbalis
Computertomografi af nyre og urinveje
Ultralyd af gll. parathyroidea

Osteodensitometriske undersøgelser

Knogleskanning

Scintigrafi

Sestamibi-parathyroidea-scintigrafi

Urinundersøgelser

Døgnurinopsamling mhp. bestemmelse af døgnudskillelsen af calcium og kreatinin. I det døgn, hvor der opsamles urin, tages der P-total-korr.-calcium og P-kreatinin. Herfra bestemmes calcium-kreatinin-clearance-ratio. Calcium-kreatinin-clearance-ratio = calcium-clearance/kreatinin-clearance = dUrin-calcium/P-calcium \times P-kreatinin/dUrin-kreatinin

Begrundelse for ovenstående udredning

De hyppigste årsager til hyperkalcæmi er primær hyperparatyroidisme og malign sygdom. Disse tilstande forsøges diagnosticeret ved ovenstående udredningsprogram, og herefter foretages der desuden familieudredning, såfremt patienten er »Obs. FHH«.

Figur 2. Kliniske undersøgelser, der benyttes ved udredning på Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, af patienter, som, man har mistanke om, har familier hyperkalcæmi (FHH) eller primær hyperparatyroidisme (PHPT). ALAT = alanin-aminotransferase.

hyperkalcæmi, idet årsagen til deres tilstand er en generel defekt i organismens calciumfølsomme receptorer (CaSR) og ikke en lokaliseret overproduktion af PTH. De løber hermed en betydelig risiko for reoperation. Ved total paratyroidektomi bliver FHH-patienter hypokalcæmiske.

Tidlig diagnosticering af FHH og familieopsporing er derfor vigtig, således at disse fejloperationer kan undgås, og patienterne kan informeres om tilstandens benigne natur. Det er i enkelte tilfælde set, at FHH-patienter udvikler PHPT. Det anbefales derfor, at der årlig kontrolleres calciumværdier og PTH. Får patienten tiltagende hyperkalcæmi med/uden hyperkalcæmiske symptomer, bør der genhenvises til en specialafdeling for at undersøge for begyndende samtidig PHPT.

Der pågår i øjeblikket et klinisk FHH-studie på Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C og Klinisk Biokemisk Afdeling (KBA), Århus Sygehus. Dette studie har følgende formål: 1) at optimere den diagnostiske skelnen mellem FHH og PHPT ud fra forskellige biokemiske markører og CaSR-gentest, 2) at sammenligne osteodensitometriske og calciummetaboliske variable hos FHH og PHPT mhp. øget forståelse for den bagvedliggende patofysiologi og 3) at sammenligne renal vandudskillelse hos FHH-patienter og raske personer, idet graden af stimulation af CaSR er bestemmende for en tilsvarende nedregulering af vandkanalerne (aquaporin-2) i nyrenes samlerør. Dette medfører hos raske personer stigende diureser ved stigende P-Ca²⁺ over normalområdet.

FHH er benign, modsat den homozygote sygdom NSHPT. En forudsætning for NSHPT er, at begge forældre har FHH og ved konceptionen giver den afficerede allel videre. NSHPT ses umiddelbart efter fødslen med svær, livstruende hyperkalcæmi, voldsomt forhøjet PTH og relativ hypokalcæmi. Symptomerne er dårlig trivsel og knoglesymptomer, som ved svær primær hyperparatyroidisme. Behandlingen er oftest total paratyroidektomi [1].

Molekylær genetisk diagnostik af FHH

I et review fra 2000 beskrev *Hendy et al* [37] forskellige, inaktiverende, FHH-fremkaldende mutationer fordelt over hovedparten af CaSR-genet [28]. Mutationerne kan være lokaliseret i områder, der koder for den ekstracellulære del, den transmembranale del eller den intracellulære del af proteinet.

Mutationer i CaSR genet kan også forårsage et »spejlbillede« af FHH, nemlig autosomal dominant hypokalcæmi, som skyldes aktiverende mutationer i CaSR-genet.

To forskellige aminosyresubstitutioner i samme aminosyre kan enten forårsage FHH eller ADH. *Conley et al* [29] har i en stor familie med ADH, beskrevet en mutation, der ændrer aminosyre 221 fra prolin til leucin (P221L). *Pearce et al* [30] har beskrevet en familie med mutationen P221S, dvs. en forandring fra prolin til serin i samme aminosyre, hvilket medfører FHH [31]. At P221L-mutationen forårsager hypokalcæmi, mens P221S-mutationen forårsager hyperkalcæmi kan muligvis forklares ved, at aminosyre 221 ligger i det ekstracellulære domæne, hvor binding af calcium og aktivering af receptoren finder sted [32]. Derfor er det ikke usandsynligt, at mutationer her både kan forøge eller nedsætte aktiviteten af receptoren.

Hos FHH-patienter kan der være en vis variation i sygdomsbilledets udtryk, dvs. variation i graden af hyperkalcæmi. Dette fænomen er tydeligt i flere af de mange familier, der er undersøgt, bl.a. på KBA og Afdeling C, Århus Sygehus. Nogle mutationer giver et sygdomsbillede med svært forhøjet P-total-korr.-calcium ($\geq 3,0$ mmol pr. l), mens andre mutationer giver et sygdomsbillede med moderat forhøjet P-total-korr.-calcium på $\geq 2,6$ mmol pr. l. Disse observationer er endnu ikke dokumenteret med funktionelle studier.

Den store fokus på CaSR-genets betydning ved tilstandene FHH og ADH har medført, at der er etableret tilbud om at kunne foretage en molekylærgenetisk undersøgelse af disse patientgrupper. En sådan undersøgelse kan i øjeblikket udføres ved KBA, Århus Sygehus, og ved KBA, Hvidovre Hospital. Almindeligvis tager molekylærgenetiske undersøgelser udgangspunkt i nogle få velkarakteriserede sygdomsgivende mutationer. Grundet de mange forskellige mutationer i CaSR-genet, der giver helt forskellige fænotyper, stilles der særlige krav til DNA-undersøgelsen. Det medfører i praksis en screening af hele den kodende region i CaSR-genet. Dette er en tidskrævende og bekostelig procedure, som kun er påkrævet for indekspatienten i en FHH-familie. Hvis der identificeres en CaSR-mutation hos indekspatienten, vil det som hovedre-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Forskellige medecintypers påvirkning af calciummetabolismen.

Medicintype	Effekt på calciummetabolismen	Calcium-kreatinin-clearance-ratio
Calciumtilskud (unikalk, vitaminpiller)	Øget calciumindtag = øget renal calciumudskillelse hos personer i <i>steady-state</i>	Stiger, hvorved FHH kan fejlfortolkes som PHPT
Thiaziddiuretika	Nedsætter renal calcium-clearance	Falder, hvorved PHPT kan fejlfortolkes som FHH
Loopdiuretika	Øger renal calcium-clearance	Stiger, hvorved FHH kan fejlfortolkes som PHPT
Kortikosteroider	Mindsker knoglemineralindholdet. Hæmmer vitamin D's virkninger og hæmmer kønshormonerne, øger urin-calcium-udskillelse og giver negativ calciumbalance. Fører til sekundær hyperparatyroidisme	Uændret til let øget, effekten kendes ikke i detaljer ^a
Lithium (ref.)	Mindsker følsomheden for calcium, der kræves højere plasmacalcium for at få et fysiologisk intracellulært respons. Renal calcium-clearance mindskes, plasmacalcium øges og der udvikles et FHH-lignende syndrom [24]	Falder, hvorved PHPT kan fejlfortolkes
Vitamin D (unikalk med vitamin D)	Øger intestinalabsorption af calcium, reducerer renal calciumudskillelse og øger knoglemineralindholdet	Uændret til let faldende ^b
Hormone replacement therapy (efter overgangsalderen)	Reducerer renal calciumudskillelse (der allerede er øget tidligt i overgangsalderen)	Uændret til let faldende

Calcium-kreatinin-clearance-ratio er = (dUrin-calcium/serumcalcium)/(dUrin-kreatinin/serumkreatinin).

a) Ved anvendelse af kortikosteroider stiger dUrin-calcium og evt. falder P-calcium, dvs. ratio stiger, men kreatininudskillelsen kan også stige pga. den katabole effekt.

b) Vitamin D mindsker calciumudskillelsen i nyrerne, hvilket medfører at ratio falder.

FHH = familier hypokalciurisk hyperkalcæmi.

PHPT = primær hyperparatyroidisme.

gel være tilstrækkeligt at undersøge resten af familien for denne specifikke mutation.

En DNA-undersøgelse bruges til undersøgelse af, om en patient og dennes familie har en arvelig sygdom. Indekspatienten udredes – som den første patient i en familie – intensivt. Hvis der er tale om en ukendt mutation, kan man med en familieudredning klarlægge, om mutationen følger tilstanden, og om mutationen kan betragtes som sygdomsgivende. Identificeres der ikke en mutation hos patienten, betyder det ikke, at FHH kan udelukkes, idet FHH kan skyldes forandringer i andre gener [33]. En anden årsag til et negativt resultat på CaSR-gentesten kan være de benyttede metoders begrænsninger, da det kun er genets kodende regioner, der undersøges.

Hvis der hos en patient, hvor en CaSR-mutation ikke har kunnet identificeres, er tvivl om, hvorvidt patienten faktisk har FHH, kan en biokemisk familieudredning, baseret på f.eks. P-Ca²⁺ og P-PTH, være særdeles relevant. Det skal dog anføres, at multipel endokrin neoplasi (MEN)1 og MEN2A, familier isoleret hyperparatyroidisme og tumor-jaw-hyperparatyroidisme også er karakteriserede ved hyperparatyroid ækvilibriumhyperkalcæmi og autosomal dominant arvegang. Der kan således være behov for at supplere med undersøgelse af MEN1-gen og Ret-proto-onkogen. Det kan også være af betydning at benytte CaSR-gentesten som et led i udredningen af PHPT.

Korrespondance: Signe Engkjær Christensen, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.

E-mail: SEC@aes.auh.dk

Antaget: 22. december 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Tfelt-Hansen J, Schwarz P. Den humane calciumfølsomme receptors rolle i sygdom og mål for terapi. Ugeskr Læger 2003;165:2283-7.
2. Jackson CE, Boonstra CE. Hereditary hypercalcemia and parathyroid hyperplasia without definite hyperparathyroidism. J Lab Clin Med 1966;68:883.
3. Foley TP Jr., Harrison HC, Arnaud CD et al. Familial benign hypercalcemia. J Pediatr 1972;81:1060-7.
4. Law WM, Heath H. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia) – clinical and pathogenetic studies in 21 families. Ann Intern Med 1985;102:511-9.
5. Marx SJ, Attie MF, Levine MA et al. The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcemia – clinical and biochemical features in fifteen kindreds. Medicine 1981;60:397-412.
6. Heath H. Familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia – a troublesome mimic of mild primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 1989;18:723-40.
7. Kassem M, Eriksen EF, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcemia. Nord Med 1991;106:107-8.
8. Marx SJ, Attie MF, Spiegel AM et al. An association between neonatal severe primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcemia in three kindreds. N Engl J Med 1982;306:257-64.
9. Marx SJ, Fraser D, Rapoport A. Familial hypocalciuric hypercalcemia – mild expression of the gene in heterozygotes and severe expression in homozygotes. Am J Med 1985;78:15-22.
10. Pearce SHS, Trump D, Wooding C et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. J Clin Invest 1995;96:2683-92.
11. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. Physiol Rev 2001;81:239-97.
12. Chattopadhyay N, Mithal A, Brown EM. The calcium-sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. Endocr Rev 1996;17:289-307.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

13. Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporos Int* 2003;14:S25-34.
14. Olgaard K, Lewin E. Prevention of uremic bone disease using calcimimetic compounds. *Annu Rev Med* 2001;52:203-20.
15. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-80.
16. Pollak MR, Brown EM, Chou YHW et al. Mutations in the human Ca2+-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993;75:1297-303.
17. Pollak MR, Brown EM, Chou YHW et al. Mutations in the human Ca2+-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal-dominant hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:871.
18. Pollak MR, Brown EM, Estep HL et al. Autosomal-dominant hypocalcemia caused by a Ca2+-sensing receptor gene mutation. *Nature Gen* 1994;8:303-7.
19. Tfelt-Hansen J, Schwarz P, Brown EM et al. The calcium-sensing receptor in human disease. *Front Biosci* 2003;8:S377-90.
20. Schwarz P. Dose response dependency in regulation of acute PTH (1-84) release and suppression in normal humans: a citrate and calcium infusion study. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:601-5.
21. Schwarz P. Parathyroid hormone dynamics in vivo. *Ugeskr Læger* 1996;43:11-20.
22. Kifor O, Moore FD, Jr., Delaney M et al. A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:60-72.
23. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995;270:12919-25.
24. Haden ST, Stoll AL, McCormick S et al. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2844-8.
25. Coburn JW, Elangovan L, Goodman WG et al. Calcium-sensing receptor and calcimimetic agents. *Kidney Int* 1999;56:S52-8.
26. Nemeth EF, DelMar EG, Heaton WL et al. Calcilytic compounds: potent and selective Ca2+ receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:323-31.
27. Fuleihan GE, Brown EM, Heath H, III. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia and neonatal primary hyperparathyroidism. I: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G, eds. Principles of bone biology. Part II. Second edition. San Diego: Academic Press, 2002:1031-45.
28. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B et al. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000;16:281-96.
29. Conley YP, Finegold DN, Peters DG et al. Three novel activating mutations in the calcium-sensing receptor responsible for autosomal dominant hypocalcemia. *Mol Gen Metab* 2000;71:591-8.
30. Pearce SHS, Wooding C, Davies M et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcaemia with recurrent pancreatitis. *Clin Endocrinol* 1996;45:675-80.
31. Pearce SHS, Bai M, Quinn SJ et al. Functional characterization of calcium-sensing receptor mutations expressed in human embryonic kidney cells. *J Clin Invest* 1996;98:1860-6.
32. Hammerland LG, Krapcho KJ, Garrett JE et al. Domains determining ligand specificity for Ca2+ receptors. *Mol Pharmacol* 1999;55:642-8.
33. Heath H, Jackson CE, Otterud B et al. Genetic-linkage analysis in familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia – evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1993;53:193-200.
34. Mosekilde L, Kassem M. Calciummetaboliske sygdomme og forstyrrelser i fosfat- og magnesiumstofskiftet. I: Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB, eds. Medicinsk Kompendium. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004:2309-95.

Primær hyperparatyroidisme – forekomst, symptomer, komplikationer og behandling

Professor Jens Bollerslev, læge Christina Gerlach Øgaard, overlæge Peter Schwarz, overlæge Henrik Vestergaard & 1. reservelæge Peter Vestergaard

Rikshospitalet, Medisinsk Afdeling, Endokrinologisk Seksjon, Oslo,
 Amtssygehuset i Herlev, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling, og Medicinsk Endokrinologisk Afdeling J,
 H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling og Endokrinologisk Afdeling, og
 Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Resumé

Primær hyperparatyroidisme skyldes overproduktion af parathyroideahormon i en eller flere parathyroideakirtler (mindst 80-85% skyldes et eller evt. to adenomer og 15-20% skyldes hyperplasi af alle glandler, mens cancer er sjældent). Primær hyperparatyroidisme findes i Danmark med en incidens på seks pr. 100.000 pr. år hos kvinder og to pr. 100.000 pr. år hos mænd. Årsagen er i de fleste tilfælde ukendt og kun en mindre del kan forklares med arvelige syndromer eller tidligere bestråling mod halsen. De fleste

patienter har ingen umiddelbare symptomer, og sygdommen opdages tilfældigt. I symptomatiske tilfælde kan der ses symptomer fra mange organsystemer såsom hjerne, hjerte-kar-system, gastrointestinalkanal, nyrer og urinveje, muskler, led og knogler. Den eneste kurative behandling er operation. Milde tilfælde kan behandles konservativt. Operation tilrådes ved symptomer på primær hyperparatyroidisme samt i asymptomatiske tilfælde ved organpåvirkning (nedsat knogleminerallindhold, nedsat nyrefunktion og asymptomatiske nyresten).

Ved tilfældigt påvist hyperkalkæmi vil årsagen være primær hyperparatyroidisme (PHPT) eller malign hyperkalkæmi i mere end 90% af tilfældene, dog således at den maligne hyperkalkæmi vil være den hyppigst forekommende årsag i hospitalsregi og PHPT i primærsektoren [1]. Ved indførelse af automatiserede analysemetoder i begyndelsen af 1970'erne steg incidensen af PHPT i USA markant, men den var tilsyneladende tilbage på udgangsniveauet ved årtusindskiftet [1]. Også i Skandinavien er PHPT ligeledes en meget almindelig endokrin lidelse med en prævalens på 2,1% hos postmenopau-