

Udredning og behandling af hyperkalcæmi

Tina Schou Andersen¹ & Peter Vestergaard^{2,3}



STATUSARTIKEL

- 1) Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
 2) Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
 3) Klinisk Institut, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger
 2014;176:V01130074

Hyperkalcæmi er en relativt hyppig klinisk problemstilling; man møder den i de fleste specialer, og som oftest er den et tilfældigt fund i laboratorieprøverne. Den defineres som plasmaioniseret calcium- eller plasmaalbuminkorrigeret calciumniveau over den øvre referencegrænse.

Klinisk ses alt fra asymptomatiske patienter til patienten, der er i en akut livstruende situation. Ved langsomt udviklet hyperkalcæmi er patienten oftest asymptomatisk eller har ganske få symptomer, mens akut udviklet hyperkalcæmi kan give svære symptomer [1].

Tilstanden kan inddeles i mild til svær hyperkalcæmi og hyperkalcæmisk krise. Ved mild til svær hyperkalcæmi forstås en tilstand med P-ioniseret calcium-niveau < 2,00 mmol/l samt P-kreatinin < 200 mikromol/l, og hyperkalcæmisk krise er en tilstand med enten 1) P-ioniseret calcium-niveau > 2,00 mmol/l (P-calcium(total) > 4,00 mmol/l) og P-kreatinin-niveau < 200 mikromol/l eller 2) P-ioniseret calcium-niveau > 1,85 mmol/l (P-calcium(total) > 3,5 mmol/l) ledsaget af udtalte kliniske symptomer eller P-kreatinin-niveau > 200 mikromol/l. I denne

statusartikel gives en oversigt over årsager, udredning og behandling af hyperkalcæmi.

ÅRSAGER OG MEKANISMER

I langt de fleste tilfælde skyldes hyperkalcæmi primær hyperparatyroidisme eller malign sygdom, men der findes en lang række andre mere eller mindre hyppige årsager, der kan inddeles i tilstande med eleveret, normal og supprimeret parathyroideahormon (PTH) (Tabel 1).

Hyperkalcæmi med eleveret parathyroideahormon

Primær hyperparatyroidisme (PHPT) er den hyppigste årsag til hyperkalcæmi ved ikke maligne tilstande [2] og skyldes oftest sporadiske solitære adenomer eller hyperplasi, men kan også indgå i arvelige tilstande som multipel endokrin neoplasia 1 og 2A. Mekanismen er en overproduktion af PTH, der fører til en øget mobilisering af calcium fra knoglerne, øget reabsorption i nyrene og øget optag fra tarmen, hvorved der udvikles hyperkalcæmi, da den normale feedbackmekanisme ændres [3] (Figur 1).

Tertiær hyperparatyroidisme opstår oftest på grund af langvarig, sekundær hyperparatyroidisme ved kronisk nyreinsufficiens. Mekanismen er en øget PTH-produktion på grund af hyperplasi af parathyroidglandlerne, der udvikles på grund af lavt 1,25(OH)₂D-vitamin og intermitterende hypokalcæmi.

Et af de farmaka, der kan forårsage hyperkalcæmi, er thiazider. Mekanismen bag er ikke fuldstændig klarlagt, men der er beskrevet forskellige teorier i den internationale litteratur [4]. Et andet farmakon, der kan føre til hyperkalcæmi, er litium, hvor hyperkalcæmi forekommer hos op til 15% af de patienter, der er i behandling [5]. Heller ikke i disse tilfælde er mekanismen fuldstændig klarlagt [6].

Familier hypokalciurisk hyperkalcæmi (FHH) er en sjælden, autosomal dominant, arvelig sygdom med en inaktiverende mutation i *CaSR*-genet, der koder for calcium sensing-receptorerne (CaSR) i glandulære parathyroidea, nyrene og andre væv. Normalt hæmmes frigivelsen af PTH via CaSR, når calciumniveauet stiger, men denne feedback er hæmmet ved FHH. Det betyder, at der skal et højere calciumniveau end normalt til for at hæmme PTH-sekretionen, og derved udvikles hyperkalcæmi med PTH-niveau højt i

TABEL 1

Årsager til hyperkalcæmi. De med fed skrift markerede er hyppige årsager til hyperkalcæmi. De kursiverede årsager er sjældne.

Eleveret PTH-niveau	PHPT Tertiær hyperparatyroidisme (nyreinsufficiens med nyretransplantation, <i>langvarigt fosfattilskud</i>) Medicin: thiazider og litium FHH. Der ses relativ PTH-niveauførhøjelse <i>Ektopisk PTH-produktion</i>
Normalt PTH-niveau	FHH PHPT i tidligt stadium
Supprimeret PTH-niveau	Dehydrering Maligne lidelser: solide tumorer, knoglemetastaser, hæmatologiske sygdomme (myelomatose, Hodgkin- og non-Hodgkin-lymfomer) Forgiftninger: D-vitaminforgiftning, calciumtilskud , <i>A-vitamin-forgiftning</i> , mælkalkalisyndrom, behandling med teriparatid eller 1-84rhPTH Kroniske granulomatøse sygdomme: sarkoidose, <i>tuberkulose</i> , <i>svampeinfektioner</i> , <i>Wegeners granulomatose</i> Endokrinologiske sygdomme: tyrotoksikose, <i>binyrebarkinsufficiens</i> , immobilisering

FHH = familier hypokalciurisk hyperkalcæmi; PHPT = primær hyperparatyroidisme;
 PTH = parathyroideahormon; rh = rekombinant human.

normalområdet eller let eleveret på grund af en kompensatorisk stigning.

Andre årsager til hyperkalcæmi med eleveret PTH-niveau er: 1) multipel endokrin neoplasie (her kan indgå PHPT, fæokromocytom, medullær thyroideacancer og diverse andre endokrine tumorer) og 2) ektopisk PTH-produktion fra solide tumorer som småcellet lungecancer, ovariecancer, papillært thyroideakarcinom, rabdomyosarkom og pancreascancer.

Hyperkalcæmi med normalt parathyroideahormon

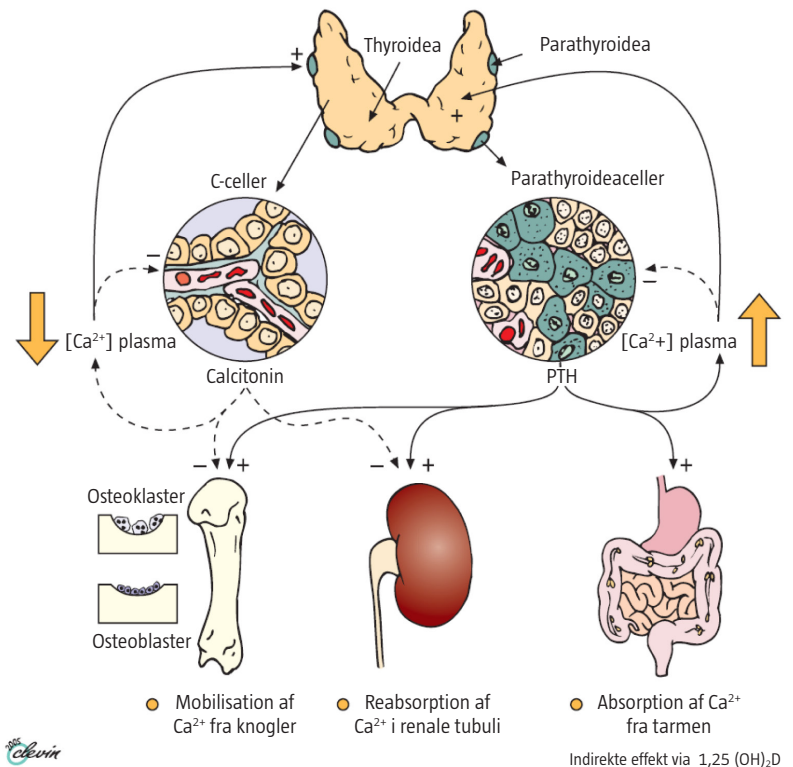
Årsager til hyperkalcæmi med normalt PTH-niveau kan være FHH, hvor følsomheden for calcium kun er ændret i mindre omfang, og desuden tidlige stadier af PHPT, hvor PTH-niveauet kan være normalt om end i øverste del af normalområdet.

Hyperkalcæmi med supprimeret parathyroideahormon

Den hyppigste årsag til hyperkalcæmi med supprimeret PTH er malignitet, og mekanismen afhænger af den underliggende maligne sygdom. Ved knoglemetastaser opstår der en lokal osteolyse, men også cytokiner (tumornekrosefaktor og interleukin-1), der stimulerer differentieringen af osteoklastforstadier til modne osteoklater, øger mobiliseringen af calcium fra knoglerne. Nogle maligne tumorer producerer PTH-relateret protein, der har en PTH-lignende effekt på knogler og nyrer (Figur 1). Ved andre maligne sygdomme som Hodgkins og non-Hodgkins lymfom kan der ses en øget 1-alfa-hydroxylaseaktivitet og derved en overproduktion af 1,25(OH)₂-D-vitamin, der bl.a. øger absorptionen af calcium i tarmen [7]. Ved myelomatose kan der ske en direkte stimulering af oste-

FIGUR 1

Oversigt over calciumstofskiftet og dets regulation. Sekretionen af parathyroideahormon (PTH) og calcitonin, nyrenes behandling af calcium og knoglecellernes funktion reguleres bl.a. via den calciumsensitive receptor. (Figuren er tidligere publiceret i Ugeskr Læger 2006;168:31).



FAKTABOKS

Hyperkalcæmi er hyppig.

Hovedbehandlingen er fjernelse af den udløsende årsag og rehydrering.

Ved primær hyperparatyroidisme opereres for dette. Temporær sænkning af S-calciumkoncentrationen før operation kan hos nogle patienter være indiceret ved brug af cinacalcet.

Ved overdosering med calcium og D-vitamin seponeres disse. Prednison/prednisolon kan antagonisere virkningen af D-vitamin.

Ved malign sygdom behandles denne primært. Prednison/prednisolon kan antagonisere hyperkalcæmi ved en del cancerformer, især de hæmatologiske.

Bisfosfonater kan sænke S-calciumkoncentrationen ved malign sygdom, men bør oftest undgås ved primær hyperparatyroidisme.

Ved hyperkalcæmisk krise kan calcitonin sænke S-calciumkoncentrationen akut, men har begrænset virkningsvarighed.

Denosumab kan måske vise sig som et supplement ved bisfosfonat-refraktær malign hyperkalcæmi.

oklaterne via *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL) og en videre stimulering af myelomcellerne via signalstoffer (*transforming growth factor*, *fibroblast growth factors*, *insulin-like growth factor* og *platelet-derived growth factor*) fra osteoklasterne, så der opstår en ond cirkel med knogleresorption og dannelse af de kaviteter, der på røntgenoptagelser betegnes som myelomer [8].

Forgiftninger med vitaminer og mineraler kan også føre til hyperkalcæmi. Tilskud med calciumholdige præparater giver sjældent i sig selv hyperkalcæmi, da PTH regulerer niveauet, medmindre der samtidig er en nedsat udskillelse af calcium i urinen som ved f.eks. nyreinsufficiens. Det sjældne mælkalkalisyndrom dækker over triaden hyperkalcæmi, metabolisk alkalose og nyreinsufficiens og skyldes et stort indtag af calciumkarbonat eller mere sjældent mælk. En høj koncentration af D-vitamin øger calciumabsorptionen i tarmen og knogleresorptionen, så der udvikles hyperkalcæmi. En forhøjet koncentration af 25-OHD kan ses ved et stort indtag af D-vitaminholdigt kosttilskud eller ved dermatologisk brug

TABEL 2

Diagnostisk strategi.

Primær undersøgelse	P-PTH-koncentration Koncentration af elektrolytter: P-Na ⁺ , P-K ⁺ , P-Mg ²⁺ P-kreatininkoncentration P-basisk fosfatase-koncentration P-TSH-koncentration SR Hæmatologi D-vitamin (25(OH)D) EKG Røntgen af thorax
Ved eleveret PTH-niveau suppleres med	Calcium/kreatinin-clearance-ratio eller CAPUDS ^a UL af hals Parathyroideascintigrafi (gerne som SPECT) til præoperativ lokalisering af adenomer BMD ved PHPT/THPT Evt. P-metanefriner, calcitonin etc. ved mistanke om multipel endokrin neoplasia Evt. CaSR-gentest
Ved normalt PTH-niveau suppleres med	Evt. calcium/kreatinin-clearance-ratio eller CAPUDS Evt. CaSR-gentest
Ved supprimeret PTH-niveau suppleres med	M-komponent i plasma og urin (evt. kappa-/lambdakæder, IgA, IgG og IgM) PSA P-ACE CT af thorax, abdomen og pelvis Evt. kan der måles D-vitamin (1,25(OH) ₂ -D) Evt. knoglescintigrafi ved mistanke om knogleaffektion i områder, der ikke dækkes af ovennævnte CT

a) Calcium/kreatinin-clearance-ratio: døgnurin (dU)-opsamling for kreatinin og calcium kombineret med måling af koncentrationerne af P-totalcalcium og P-kreatinin. Beregnes som: (dU-calcium/P-calcium)/(dU-kreatinin/P-kreatinin).

ACE = angiotensinconverterende enzym; BMD = knoglemineraltæthed; CAPUDS = calcium-phosphor-udskilleleshastighed på spoturin (punktmåling af koncentrationerne af P-calcium, P-fosfat, P-kreatinin, U-calcium, U-fosfat og U-kreatinin), beregnes som: (U-calcium/U-kreatinin) × P-kreatinin; Ig = immunglobulin; PHPT = primær hyperparatyroidisme; PSA = prostata-specifik antigen; PTH = parathyroideahormon; SR = sænkingsreaktion; THPT = tertiær hyperparatyroidisme; TSH = thyroideastimulerende hormon.

af D-vitamin i behandlingen af hudsygdomme. En høj koncentration af 1,25(OH)₂-D skyldes oftest behandling med alfacalcidol ved hypoparatyroidisme, hypokalcaemi og sekundær hyperparatyroidisme ved nyreinsufficiens.

Af endokrine årsager kan der ved tyrotoksikose ses en mild hyperkalcaemi på grund af øget knogleresorption [9], hvilket dog remitterer, i takt med at patienten bliver eutyroid. Ved primær binyrebarkinsufficiens (mb. Addison) kan der i tilfælde af krise ses hyperkalcaemi som følge af øget knogleresorption, øget reabsorption i de proksimale tubuli og hæmokoncentration [10].

Ved dehydrering opstår der en øget reabsorption af calcium i det proksimale tubulus, og hos patienter, der er immobiliseret, ses der en kraftig øget aktive-

ring af osteoklasterne med deraf følgende øget knogleresorption.

DIAGNOSE

Ved måling af calcium skal man benytte P-albumin-korrigeret calcium eller P-ioniseret calcium. Ved lette tilfælde af hyperkalcaemi kræver det tre målinger af calcium at stille diagnosen og herefter måles initialt P-intakt PTH, elektrolytniveau og nyrefunktionen. Den videre udredning herefter afhænger af om P-iPTH er eleveret eller supprimeret (Tabel 2).

Ved eleveret parathyroideahormon

Anamnesen og biokemien kan langt hen ad vejen afklare en del af årsagerne, og patienter, der er i behandling med thiazid eller litium, bør revurderes, efter at behandlingen er seponeret. Når andre årsager er udelukket, må man have PHPT in mente, hvor den vigtigste differentialdiagnose ved let eleveret PTH er FHH. Dette afklares ved at måle nyre-calcium/kreatinin-clearance-ratio enten i døgnurin eller i en spoturin, hvor en lav værdi afspejler en lav calciumudskillelse i urinen. Således vil en værdi > 0,02 tyde på PHPT, en værdi < 0,01 på FHH og værdier på 0,01-0,02 er inkonklusive.

Men da man ved værdier < 0,01 ikke helt kan udelukke PHPT med samtidig nedsat nyrefunktion, betydelig D-vitaminmangel eller indtag af thiazider, anbefales det, at der foretages molekylærgenetisk undersøgelse af CaSR ved et resultat < 0,02.

Undersøgelsen af calcium/kreatinin-clearance-ratio bestemt på enten døgnurin eller på en spoturinprøve vurderes at være ligeværdige i diagnosen af PHPT og FHH [11].

Ved supprimeret parathyroideahormon

En grundig anamnese og objektiv undersøgelse kan i de fleste tilfælde bidrage til diagnosen, ellers kan man supplere med yderligere prøver som angivet i Tabel 2. Den hyppigste årsag er malignitet, så det vil oftest være nødvendigt med billeddiagnostisk udredning i form af CT af thorax, abdomen og pelvis og/eller en knoglescintigrafi.

BEHANDLING

Behandlingen afhænger af graden af hyperkalcaemi og diagnosen (Tabel 3). Oplagte udløsende årsager (calciumtilskud, aktiveret D-vitamin, thiaziddiuretika etc.) fjernes primært.

Ved øvrige årsager til hyperkalcaemi (Tabel 1) behandles den udløsende årsag. Indtil der forligger svar på undersøgelse af PTH-koncentration, behandles upåvirkede patienter med væske peroralt og/eller i.v det første døgn for at ophæve dehydreringen [12].

Evidensen for effekten af væskebehandling er dog begrænset.

Hos hovedparten af patienterne med PHPT er parathyroidektomi førstevalget. I de internationale guidelines anbefales følgende indikationer for operation: 1) patienter med hyperkalcaemiske symptomer eller 2) asymptomatiske patienter med: 1) P-ioniseret calcium > 1,45 mmol/l (eller 0,25 mmol/l over øvre referenceområde for P-albuminkorrigeret calcium), 2) kreatinin-clearance < 60 ml/min, 3) knoglemineraltæthed-T-score < -2,5 og/eller tidligere lavenergi-brud, eller 4) alder < 50 år [13]. Ved svær hyperkalcaemi bør patienten præoperativt rehydreres og evt. behandles med bisfosfonat, calcitonin eller cinacalcet. Ligeledes bør D-vitaminmangel og magnesiummangel korrigeres for at undgå postoperativ hypokalcaemi.

Som medikamentel behandling anvendes bisfosfonater ved hyperkalcaemi med supprimeret PTH og er sjældent indiceret ved PHPT. I enkelte tilfælde kan en patient med PHPT få hyperkalcaemisk krise, og i de tilfælde bør patienten behandles præoperativt med bisfosfonat for at sænke calciumniveauet. Der vil i de tilfælde være risiko for udvikling af svær traktabel hypokalcaemi postoperativt [14]. Bisfosfonater virker ved at hæmme knogleresorptionen, der fører til en nedsat osteoklastaktivitet og knogleomsætning [15]. Behandlingen bør dog først anvendes, når patienten er rehydreret, og hvis calciumniveauet ikke er faldet tilstrækkeligt ved væsketerapien [7]. Bivirkningerne er hyppigst gastrointestinale gener og influenzalignende symptomer. Af mere alvorlige, men også sjældne, ses øjensymptomer (skleritis, episkleritis og uveitis) og aseptisk kæbenekrose. Bisfosfonater er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion. Præparatvalget er primært zoledronsyre eller pamidronat, hvor zoledronsyre er mest effektiv med hensyn til at forebygge knoglekomplikationer på længere sigt ved malign sygdom. Derudover administreres zoledronsyre over 15 min, hvor der bruges fire timer ved pamidronat [16, 17]. Effekten ses efter 1-2 døgn, og behandlingen kan evt. gentages efter ti dage. Alternativt kan denosumab overvejes [18, 19].

Cinacalcet kan anvendes ved moderat til svær hyperkalcaemi hos patienter, der har PHPT og ikke er egnede til operation, det sker dog sjældent. Det virker agonistisk på *CaSR* i gll. parathyroidea og nyrerne, reducerer herved PTH-sekretionen og fører til et fald i P-calcium. Bivirkningerne er hyppigst kvalme, der kan være svært traktabel, og hovedpine. Langtidsbehandling er næppe indiceret, da der ikke er effekt på »hårde« endepunkter såsom knoglemineraltæthed [20].

Calcitonin bruges hos påvirkede patienter [21].



TABEL 3

Medikamentel behandlingsstrategi.

Mild til svær hyperkalcaemi	Rehydrering med 3 l pr. døgn p.o. og/eller isoton NaCl i.v. Furosemid gives ved incompensatio cordis og begyndende overhydrering Pause med calcium, D-vitamin, A-vitamin, thiazid, litium Reducer evt. digoxindosis Zoledronsyre (Zometa 4 mg eller Aclasta 5 mg) – dog kun ved supprimeret PTH-niveau Cinacalcet ved PHPT, der ikke er egnet til operation. Administreres initialt 30 mg 1-2 gange dagligt evt. stigende til 60 mg og maks. 120 mg Hos påvirket patient kan calcitonin overvejes. Administreres som 600 IE i 500 ml NaCl givet i.v. over 6 timer Prednisolon f.eks. 50 mg dagligt ved mistanke om malignitet, sarkoidose eller forgiftning med D- eller A-vitamin
Hyperkalcaemisk krise	Rehydrering med min. 3 l væske pr. døgn givet p.o. og/eller i.v. som isoton NaCl. Væskemængden tilpasses grad af dehydrering og evt. inkomensation Furosemid f.eks. 20-40 mg ved tegn på overhydrering Pause med calcium, D-vitamin, A-vitamin, thiazid, litium og evt. digoxin Zoledronsyre (Zometa 4 mg eller Aclasta 5 mg) – dog kun ved supprimeret PTH-niveau Calcitonin overvejes. Administreres som 600 IE i 500 ml isoton NaCl givet i.v. over 6 timer Denosumab kan overvejes ved zoledronsyrefraktær hyperkalcaemi. Administreres som 120 mg s.c. (obs. at effekten af zoledronsyre indsætter gradvist og ofte først kan spores efter flere dage) Prednisolon f.eks. 50 mg dagligt ved mistænkt malignitet, sarkoidose eller forgiftning med D- eller A-vitamin

PHPT = primær hyperparathyroidisme; PTH = parathyroideahormon.

Det reducerer P-calcium ved at øge den renale calciumudskillelse og hæmme osteoklasterne og derved reducere knogleresorption. Det kan gentages næste dag ved manglende effekt, men bør ikke gives mere end to gange i alt. Der er relativt få og oftest milde bivirkninger i form af gastrointestinale gener og hovedpine. Evidensen for effekten af calcitonin er begrænset.

Prednisolon/prednison kan bruges ved maligne sygdomme, granulomatøse sygdomme og forgiftning med D-vitamin og gives i doser på f.eks. 50 mg dagligt. Ved forgiftning med D-vitamin er få dages behandling ofte tilstrækkeligt. Ved malign hyperkalcaemi kan langvarig behandling være indiceret.

Denosumab er et humant monoklonalt antistof, der hæmmer osteoklasternes dannelse og funktion ved at blokere effekten af RANKL. Behandling med denosumab kan overvejes ved manglende effekt af zoledronsyre og cinacalcet efter ti dage [18].

KORRESPONDANCE: Tina Schou Andersen, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, Bygning 2A, 3., 8000 Aarhus C. E-mail: tinaschoua@gmail.com

ANTAGET: 27. marts 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. juli 2013

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

LITTERATUR

1. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
2. Wermers RA, Khosla S, Atkinson J et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21:171-7.
3. Malberti M, Farina M, Imbasciati E. The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2398-406.
4. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD et al. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med* 2007;120:9-15.
5. Rizwan MM, Perrier ND. Long-term lithium therapy leading to hyperparathyroidism: a case report. *Perspect Psychiatr Care* 2009;45:62-5.
6. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009;160:317-23.
7. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:339-46.
8. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 2000;355:248-50.
9. Iqbal AA, Burgess EH, Gallina DL et al. Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. *Endocr Pract* 2003;9:517-21.
10. Miell J, McGregor A, Butler J et al. Life-threatening hypercalcaemia in association with Addisonian crisis. *Postgrad Med J* 1991;67:770-2.
11. Bilezikian JP, Potts TJ, Fuleihan GE et al. Summary statement from workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
12. Hasling C, Charles P, Mosekilde L. Etidronate disodium for treating hypercalcemia of malignancy: a double blind, placebo-controlled study. *Eur J Clin Invest* 1986;16:433-7.
13. Bilezikian JP, Khan AA, Potts TJ. Guidelines for asymptomatic PHPT management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-9.
14. Corsello SM, Paragliola RM, Locantore P et al. Post-surgery severe hypocalcemia in primary hyperparathyroidism preoperatively treated with zoledronic acid. *Hormones (Athens)* 2010;9:338-42.
15. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1989;2:1180-2.
16. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
17. Choudhury KB, Mallik C, Sharma S et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis. *Indian J Palliat Care* 2011;17:210-8.
18. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00896454> (15. jan 2013).
19. Boikos SA, Hammers HJ. Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia. *J Clin Oncol* 2012;30:e299.
20. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4860-7.
21. Wisneski LA, Croom WP, Silva OL et al. Salmon calcitonin in hypercalcemia. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:219-22.

Hyperkalcaemi kan være eneste debutsymptom ved sarkoidose

Thorbjørn Hermanrud¹, Julie Hjortsø Janner² & Ida Elisabeth Steffensen¹

KASUISTIK

1) Lunge- og infektionsmedicinsk Afdeling, Hillerød Hospital
2) Lungemedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V01130070

Sarkoidose er en almindelig systemisk inflammatorisk sygdom, som er karakteriseret ved dannelse af epiteloidecellegranulomer uden central nekrose. Sygdommen debuterer akut, typisk med feber, træthed, artralgi og hoste, eller subakut, hvor symptomerne kommer snigende og evt. manifesterer sig kronisk med permanent organskade. Incidensen af sarkoidose blandt skandinaviske kaukasider er 7,2/100.000 [1], hvoraf 80% har pulmonal sarkoidose. Ekstrapulmonale manifestationer forekommer (Tabel 1) og ses med øget hyppighed hos personer med anden etnicitet end kaukasid [2]. Hyperkalcaemi (HC) forekommer hos mindre end 5% af patienterne med pulmonal sarkoidose, mens solitær hyperkalcaemi som debutsymptom er sjældnere. Hyperkalcaemi afspejler ekstrapulmonal aktivering af T-celler i granulomer i hud, lever, terminale ileum og nyrer, hvilket fører til overproduktion af 1,25(OH)₂D [2].

SYGHESTORIE

En 72-årig mand med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer-behandlet hypertension, podagra og tidligere non-ST-elevationsmyokardieinfarkt

blev indlagt med træthed, svimmelhed og hovedpine. Man fandt følgende koncentrationer med referenceværdierne angivet i parentes: S-Ca²⁺ 1,77 mmol/l (1,18-1,32 mmol/l), parathyroideahormon < 0,3 pmol/l (1,6-6,9 pmol/l) og 25(OH)D 26 nmol/l (50-160 nmol/l). Der var normal fosfatkoncentration, normal koncentration af immunglobuliner, let anæmi, lav B₁₂-vitamin-koncentration, forhøjet methylmalonatkoncentration, normal koncentration

Skeletmuskulatur med nonnekrotiserende granulom.

