

Osteoporose hos mænd – diagnose og behandling

1. reservelæge Bo Abrahamsen, overlæge Lars Hyldstrup & overlæge Kim T. Brixen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og H:S Hvidovre Hospital, Endokrinologisk Afdeling

Resume

Selv når der korrigeres for knoglestørrelse, har mænd højere mineralindhold i knoglerne end kvinder, og dette er en medvirkende årsag til en lavere frakturforekomst hos mænd end hos kvinder i de ældre aldersgrupper. Osteoporose hos mænd er trods dette et stigende sundhedsproblem, og sekundær osteoporose synes at være forholdsmæssigt hyppigere forekommende hos mænd end hos kvinder. Androgenmangel medfører således osteoporose og er beskrevet hos 5-33% af mænd med vertebrale frakturer. Disse patienter bør behandles med testosteronsubstitution, alendronat plus kalcium og D-vitamin. Eugonade mænd med osteoporose kan behandles med alendronat plus kalcium og D-vitamin. Ved svær osteoporose og mindst et nyligt vertebralt sammenfald kan behandling med teriparatid overvejes. Mænd kan opnå tilskud til behandling med bisfosfonater og teriparatid på samme vilkår som kvinder. Der savnes evidensbaserede udredningsprogrammer for osteoporose hos mænd, og indtil videre må udredning og behandling af mænd med osteoporose betragtes som en speciallistopgave.

Oprindeligt blev osteoporose opfattet som en sygdom, som kvinder udviklede, når hormonproduktionen bortfaldt ved menopause. Først inden for de seneste 15 år har der været set mere systematisk på knoglebiologiske forhold hos mænd, og dette har bibragt viden om sygdommens baggrund og forekomst samt konsekvenser for mænd.

Befolkningens stigende kendskab til osteoporose har bidraget til, at mænd nu ikke helt sjældent henvises til undersøgelse herfor. Epidemiologiske data tyder dog på et markant større undersøgelsesbehov hos mænd.

Patofysiologi

Der er store kønsforskelle i den postnatale knogleudvikling, og det er karakteristisk, at drenge i puberteten får større knogler med et højere mineralindhold end piger. Selv når der korrigeres for knoglestørrelse, har mænd højere mineralindhold. Den maksimale knoglemasse (*peak bone mass*) er således også markant højere hos mænd, og dette er en medvirkende årsag til en lavere frakturforekomst hos mænd end hos kvinder i de ældre aldersgrupper. Endvidere oplever mænd i modsætning til kvinder ikke et knogletab i 50-års-alderen [1]. Androgenmangel medfører imidlertid også osteoporose og er beskrevet hos 5-33% af mænd med vertebrale frakturer. Endvidere ses

der hyppigt lavt østrogenniveau hos mænd med lavenergi-frakturer, og østrogenniveau hos mænd er påvist at være positivt korreleret til knoglemineralindhold i højere grad, end det er tilfældet for testosteronniveau.

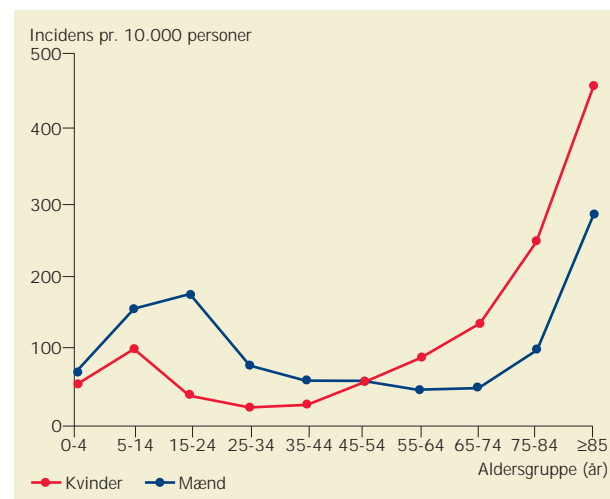
Epidemiologi

Incidenten af frakturer er hos mænd som hos kvinder stærkt aldersafhængig, med den højeste incidens hos mænd op til 50-års-alderen [2, 3]. Herefter overhaler kvinderne og har højere frakturrisiko resten af livet, med nærmest eksponentiel stigning for begge køns vedkommende [4] (Figur 1).

Hos begge køn ses der hyppigst frakturer i den proximale femur og columna, hvorimod frakturer i den distale underarm forekommer betydeligt sjældnere hos mænd end hos kvinder [5]. Dette kan være betinget af et mindre aldersbetinget tab af kortikal knogle hos mænd.

Den alderskorrigerede incidens af hoftebrud er næsten halvt så stor hos mænd som hos kvinder. Kun 25% af alle hoftefrakturer indtræder hos mænd, til dels som følge af den kortere gennemsnitlige levealder for mænd. Dødeligheden efter hoftebrud synes at være større hos mænd end hos kvinder, måske betinget af at frakturerne indtræder lidt senere hos mændene [6, 7].

Incidenten af rygsammenfald er dårligere belyst, da en del rygfrakturer er asymptomatiske. Også for denne frakturtype er den alderskorrigerede incidens hos mænd ca. 50% i forhold til hos kvinder [8]. Dog tyder undersøgelser på, at yngre mænd har en højere forekomst af rygsammenfald end jævnaldrende kvinder, formentlig betinget af en større forekomst af traumatisk betingede frakturer hos yngre mænd.



Figur 1. Forekomst af knoglebrud som funktion af alder og køn. Modificeret fra reference [4] med tilladelse fra BMJ Publishing Group.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Udredning af osteoporose hos mænd

Udredningen har til formål at: 1) vurdere frakturrisikoen, 2) udelukke differentialdiagnoser til osteoporose og 3) påvise eventuelle underliggende sygdomme, som kan forårsage sekundær osteoporose. De vigtigste differentialdiagnoser er maligne sygdomme med osteolyse, patologisk fraktur og osteomalaci. De mildere former af osteogenesis imperfecta ses sjældnere. Sekundær osteoporose forekommer tilsyneladende hyppigere hos mænd end hos kvinder. I en serie på 400 mænd med osteoporose [9] var 48% af tilfældene således at opfatte som sekundære til systemisk glukokortikoidbehandling, alkoholmisbrug, langvarigt stort tobaksforbrug, hypogonadisme, idiopatisk hyperkalcæmi, kroniske leversygdomme, ventrikelresektion og medicinsk behandlet epilepsi. På grund af den høje forekomst af underliggende sygdom bør udredning af mænd med osteoporose ske i samarbejde med en specialafdeling. Udredningen kan omfatte følgende:

Osteodensitometri

Der bør udføres *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA)-skanning af lænd og hofte med henblik på at fastslå diagnosen osteoporose og at vurdere sygdommens sværhedsgrad. Undersøgelsen er også indiceret hos patienter med eksisterende lavenergifraktur, idet knoglemineraltæthed (BMD) også hos disse patienter har prognostisk betydning. Udtalt diskrepans mellem BMD og frakturforekomst giver anledning til supplerende undersøgelser med henblik på at fastslå, om diagnosen er korrekt. Resultaterne af en *baseline*-undersøgelse giver herudover mulighed for senere at konstatere, om behandlingen har haft den forventede effekt på BMD.

Anamnese

I anamnesen indgår familiær forekomst af osteoporose, frakturanamnese (alder, lokalisation, højenergi- eller lavenergitraume), tobaks- og alkoholforbrug, nuværende og tidligere medicinforbrug (antiepileptika, glukokortikoider), testikelinfektioner og traumer (inkl. hernieoperationer) samt symptomer på kønshormonmangel (nedsat libido og impotens).

Objektiv undersøgelse

Kliniske tegn på tidligere vertebral fraktur (reduceret legemshøjde, torakal kyfosering eller nedsat crista-costa-afstand), tegn på hypogonadisme, tyrotoksikose eller cirrose. Blå sclerae, emaljeskader og/eller høretab kan være et tegn på osteogenesis imperfecta.

Blod- og urinprøver

Internationalt set er der ikke enighed om, hvilke biokemiske analyser der giver en tilstrækkelig sikkerhed for udelukkelse af differentialdiagnoser og sekundære årsager, men Dansk Knoglemedicinsk Selskab [10] har anbefalet en række basisanalyser til undersøgelse af patienter, hos hvem der er mis-

tanke om osteoporose. I **Tabel 1** vises et typisk analyseprogram prioriteret efter konsensus.

Konventionel røntgenundersøgelse

Røntgenundersøgelse af columna thoracalis og lumbalis vil ofte være indiceret, dels for at fastslå om der foreligger vertebrale frakturer (gradering af sygdommens sværhedsgrad og risikovurdering), og dels for at udelukke osteolytiske metastaser.

Knogleskintigrafi

Ved mistanke om malign ætiologi vil knogleskintigrafi kunne give supplerende oplysninger. Ved undersøgelsen påvises steder med aktiv knogleformation, og den er derfor ikke nyttig ved ren osteolyse, som eksempelvis ved myelomatose.

Knoglebiopsi ad modum Bordier

Transiliakal knoglebiopsi vil ofte være indiceret, hvis årsagen til osteoporose er uafklaret efter ovenstående rutineprogram, og den udføres i reglen som en ambulant undersøgelse i morfinstesolid-rus. Undersøgelsen forudgås af peroral tetracyclinmærkning med fast interval for at introducere en tidsakse i beregningen af knogleomsætningsparametre. Undersøgelsen er værdifuld i diagnosen af sjældne knoglesygdomme, ved mistanke om malign infiltration i bækkenknoglen, ved karakterisering af renal osteodystrofi og i andre tilfælde med uklar ætiologi. Biopsien kræver en særlig indstøbning og undersøges på speciallaboratorier.

Computertomografi eller MR-skanning

Disse undersøgelser kan være indiceret ved mistanke om fokal knoglesygdom, f.eks. Pagets knoglesygdom eller knoglemetastaser.

Behandling af osteoporose hos mænd

Forebyggelse og behandling af osteoporose hos mænd kan principielt omfatte nonfarmakologisk behandling (modifikation af livsstil f.eks. rygeophør, fysisk aktivitet etc.), symptomatisk (smerte-) behandling og farmakologisk intervention. Kun i studier med kalcium og D-vitamin-tilskud som primær profylakse mod osteoporose hos mænd har man haft frakturer som primært endemål. I enkelte studier af sekundær eller tertiær profylakse hos mænd har man haft frakturer som sekundært endemål. Imidlertid vil studier med BMD som endemål ofte være tilstrækkelige, hvis en antifraktureffekt er fastslået ved placebokontrollerede undersøgelser hos postmenopausale kvinder med osteoporose. En kortfattet oversigt over behandlingsmuligheder hos mænd er givet i **Tabel 2**.

Kalcium og D-vitamin

I et hollandsk studie omfattende 662 mænd og 1.916 kvinder over 70 år havde 400 IU D-vitamin ingen signifikant effekt på forekomsten af frakturer [11]. I et amerikansk studie øgede be-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

handling med 500 mg kalcium og 700 IU D-vitamin hos 176 mænd og 213 kvinder over 65 år derimod BMD i hofter og ryg signifikant med henholdsvis 0,5% og 2,2% og reducerede endvidere antallet af patienter med nonvertebrale frakturer (relativ risiko (RR) = 11/26, p < 0,02), men resultaterne blev ikke analyseret i relation til køn [12]. I et engelsk studie [13], der omfattede 2.037 mænd og 649 kvinder i alderen 65-85 år, reducerede behandling med 100.000 IU D-vitamin fire gange om året i fem år forekomsten af frakturer signifikant i gruppen som helhed (RR = 0,78, p < 0,04), men der var kun en ikke-signifikant tendens til reduktion i forekomsten af frakturer hos mænd (RR = 0,83, p < 0,24). Tilsvarende er det i en nylig dansk *cluster*-randomiseret undersøgelse [14], der omfattede 5.771 kvinder og 3.834 mænd i alderen 66+ år, vist, at behandling med 400 IU D-vitamin og 1.000 mg kalcium i tre år gav en signifikant reduktion (RR = 0,78, p < 0,05) hos kvinder, mens der ikke kunne påvises nogen effekt hos mænd. Diskrepansen

mellem mænd og kvinder kan måske skyldes en relativ lav *event*-rate hos mænd eller forskelle mellem kønnene med hensyn til soleksposition og D-vitamin-indtagelse. Kalcium og D-vitamin har været givet i kombination med egentlig farmakologisk behandling af osteoporose og sufficient indtagelse af kalcium (ca. 1.000 mg pr. dag) og D-vitamin (ca. 800 IU pr. dag) anbefales til alle mænd.

Effekten af hydroxylerede D-vitamin-præparater er kun undersøgt hos mænd i et studie. Kalcitriol (0,50 µg pr. dag) i to år havde ingen effekt på BMD i en randomiseret undersøgelse, der omfattede 41 mænd [15].

Testosteron, østrogen og raloxifen

Testosteron nedsætter knogle-*turnover* og øger BMD hos mænd med primær eller sekundær hypogonadisme [16]. Behandling med testosteron har ingen signifikant effekt hos eugonade mænd [17]. Der foreligger ingen studier vedrørende

Tabel 1. Sammenligning af rekommandationer for udredning af osteoporose hos mænd.

Analyse	Anbefales af	Formål, udelukkelse af
<i>Basispanel</i>		
Hæmoglobin	Alle fem arbejder	Malignitet
Serum-natrium, -kalium og -kreatinin	Alle fem arbejder	Nyreinsufficiens
Serum-kalcium (ion eller korrigeret)	Alle fem arbejder	Hyperparatyroidisme, malignitet
Serum-total testosteron	a, b, c, d	Hypogonadisme
Serum-thyroideastimulerende hormon	a, c, d	Tyreotoksikose
Serum-alanin-aminotransferase	a, d, e	Leverlidelse, alkoholmisbrug
Serum-basisk fosfatase	a, d, e	Leverlidelse, osteomalaci, knoglemetastaser
Serum-fosfat	c, d, e	Hyperparatyroidisme, hypofosfatæmi
Serum-25-hydroxy-vitamin-D ₃	b, d	Osteomalaci
Serum-M-komponent	e	Myelomatose, Waldenström
Leukocytter og trombocytter	a	Leukæmi, myelomatose
Plasma-parathyroideahormon	a	Hyperparatyroidisme
Plasma-glukose	e	Diabetes
<i>Supplerende panel</i>		
Follikelstimulerende hormon og luteiniserende hormon		Årsag til hypogonadisme
Serum-gammaglutamyl-transferase		Alkoholmisbrug, leverlidelse
Døgnurinkalcium		Hyperkalciuri, primær hyperparatyroidisme
Prostata-specifikt antigen		Prostatacancer

- a) DKMS [10]
- b) National Osteoporosis Foundation
- c) Siddiquie 1999 [30]
- d) *Campion* 2003 [31]
- e) *Ringe* 2003 [32]

Tabel 2. Profylakse ved osteoporose hos mænd. Kalcium og D-vitamin bør gives sammen med de specifikke farmakologiske behandlinger, mens der som hovedregel ikke er indikation for at kombinere disse.

Målgruppe	Profylakse		
	primær	sekundær	tertiær
	befolkningen	patienter med osteoporose (øget risiko for frakturer)	patienter med manifest osteoporose
Livsstilsmodifikation ^a	+	+	+
Kalcium+D-vitamin	+	+	+
Faldprofylakse ^b	+	+	+
Hoftebeskytter ^b	+	+	+
Bisfosfonat		+	+
Parathyroideahormon (1-34)			+

- a) En række livsstilsmodifikationer kan overvejes af/hos den enkelte patient: øget fysisk aktivitet, rygeophør, reduceret alkoholforbrug.
- b) Faldprofylakse og hoftebeskyttere overvejes hos patienter med øget faldrisiko.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

effekten af testosteron på frakturforekomst. Som anført ovenfor har serum-østradiol betydelig effekt på knoglevævet hos mænd. Der pågår undersøgelser af effekten af lavdosis østradiol hos mænd. Raloxifen nedsætter knogle-*turnover*, men kun hos mænd med lavt serum-østradiol, og effekten på BMD er endnu uafklaret [18]. Behandling med østrogen og raloxifen hos mænd er således fortsat eksperimentel.

Bisfosfonater

Effekten af flere bisfosfonater (alendronat, pamidronat og zolendronat) er undersøgt hos mænd med osteoporose. Alendronat 10 mg pr. dag i to år øger BMD i columna lumbalis og den proksimale femur og reducerer forekomsten af vertebrale frakturer i forhold til placebo (7,1 vs. 0,8%, $p = 0,02$) [19]. Effekten ses både hos hypo- og normogonade mænd. Resultaterne af mindre studier tyder på, at peroral behandling med pamidronat [20] og clodronat [21] har lignende effekt. Pamidronat [22, 23] og zolendronat [24] kan endvidere forebygge knogletabet hos prostatacancerpatienter i behandling med gonadotropinfrisættende hormon (GnRH)-agonister.

Teriparatid

Behandling med teriparatid (biosyntetisk humant parathyroiddeahormon (PTH) (1-34)) (20 µg pr. dag) i 11 måneder øger BMD i columna og hoften og har samme anabole effekt hos mænd som hos kvinder [25, 26]. Behandling med teriparatid i samme dosering i 18 måneder reducerede i et studie hos postmenopausale kvinder forekomsten af vertebrale og perifere frakturer signifikant med henholdsvis 65% og 35%, men der foreligger ikke frakturdata vedrørende mænd. Effekten på BMD af teriparatid er signifikant større end effekten af alendronat og alendronat plus teriparatid [27].

Kalcitonin

Effekten af nasal kalcitonin (200 IU pr. dag) i et år er undersøgt i et enkelt placebokontrolleret studie [28]. Her øgede behandlingen BMD i columna lumbalis signifikant i forhold til placebobehandling (7,1% vs. 2,4%), men der var ingen effekt på BMD i den proksimale femur, og der foreligger ingen data om effekten på frakturforekomst hos mænd. I betragtning af de inkonsistente data om effekten på frakturforekomst hos kvinder [29] kan kalcitonin ikke anbefales som førstevalgsbehandling hos mænd.

Konklusion

Osteoporose hos mænd er et stigende sundhedsproblem. Sekundær osteoporose synes at være hyppigere forekommende hos mænd end hos kvinder. En vigtig årsag er hypogonadisme. Disse patienter bør behandles med testosteronsubstitution, peroral alendronat plus kalcium og D-vitamin. Eugonade mænd med osteoporose kan behandles med alendronat plus kalcium og D-vitamin. Hos eugonade mænd med svær osteoporose med nyligt vertebralt sammenfald kan behand-

ling med teriparatid plus kalcium og vitamin D overvejes. Mænd kan opnå tilskud til behandling med bisfosfonater og teriparatid på samme vilkår som kvinder.

Der savnes evidensbaserede udredningsprogrammer for osteoporose hos mænd, og indtil videre må udredning og behandling af mænd med osteoporose betragtes som en speciallistopgave.

Korrespondance: Bo Abrahamsen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail b.abrahamsen@dadnet.dk

Antaget: 6. august 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:411-4.
- Orwoll ES. Men, bone and estrogen: unresolved issues. *Osteoporos Int* 2003;14:93-8.
- Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA et al. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:204-10.
- Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:241-5.
- Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2002;13:565-71.
- Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP et al. Race and sex differences in mortality following fracture of the hip. *Am J Public Health* 1992;82:1147-50.
- Heyse SP. Epidemiology of hip fractures in the elderly: a cross-national analysis of mortality rates for femoral neck fractures. *Osteoporos Int* 1993;3:16-9.
- The Epos Study Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.
- Ringe JD, Dorst A, Faber H. Osteoporose bei Männern - klinische Einstufung von 400 Patienten und 205 Kontrollfällen auf der Basis von Risikofaktoren, Osteodensitometrie und Röntgenbefunden. *Osteologie* 1997;6:81-6.
- Brixen K, Eriksen EF, Gram J et al. Osteoporose. *Dansk Knoglemedicinsk Selskab. Ugeskr Læger* 2000;162(suppl 10).
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
- Ebeling PR, Wark JD, Yeung S et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4098-103.
- Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670-7.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-72.
- Doran PM, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res* 2001;16:2118-25.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
- Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002;17:1057-64.
- McCloskey E, Selby P, de Takats D et al. Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. *Bone* 2001;28:310-5.
- Diamond TH, Winters J, Smith A et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined an-

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/