

- preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997;122:1107-14.
28. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K et al. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2000;191:24-31.
 29. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D et al. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000;231:732-42.
 30. Ikeda Y, Takami H. Endoscopic parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother* 2000;54 (suppl 1):52-6.
 31. Clark OH. Mediastinal parathyroid tumors. *Arch Surg* 1988;123:1096-100.
 32. Ishikawa T, Onoda N, Ogawa Y et al. Thoracoscopic excision for ectopic mediastinal parathyroid tumor. *Biomed Pharmacother* 2002;56 (suppl 1):34-6.
 33. Medrano C, Hazelrigg SR, Landreneau RJ et al. Thoracoscopic resection of ectopic parathyroid glands. *Ann Thorac Surg* 2000;69:221-3.
 34. Russell CF, Edis AJ, Scholz DA et al. Mediastinal parathyroid tumors: experience with 38 tumors requiring mediastinotomy for removal. *Ann Surg* 1981;193:805-9.
 35. Harman CR, Grant CS, Hay ID et al. Indications, technique, and efficacy of alcohol injection of enlarged parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998;124:1011-9.
 36. Karstrup S, Hegedus L, Holm HH. Ultrasonically guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:523-30.
 37. Karstrup S, Transbol I, Holm HH et al. Ultrasound-guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Br J Radiol* 1989;62:1037-42.
 38. Brasso K, Karstrup S, Lundby CM et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Dan Med Bull* 1994;41:585-8.
 39. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol* 2001;74:905-7.
 40. Reidy JF, Ryan PJ, Fogelman I et al. Ablation of mediastinal parathyroid adenomas by superselective embolization of the internal mammary artery with alcohol. *Clin Radiol* 1993;47:170-3.

Parathyroideahormonrelateret peptid-induceret humoral hyperkalkæmi ved malignitet

Læge Jacob Tfelt-Hansen, overlæge Kim T. Brixen, professor Leif Mosekilde & ledende overlæge Peter Schwarz

H:S Rigshospitalet, Laboratoriet for Molekylær Kardiologi, Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, og H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling og Osteoporoseenheden

Hyperkalkæmi ses relativt hyppigt ved maligne sygdomme, idet 10-20% af alle patienter med maligne sygdomme vil få hyperkalkæmi under sygdomsforløbet. Incidensen er ca. 150 pr. mio. pr. år i befolkningen. Patofysiologien er ofte kompleks, idet der dels kan være tale om, at den maligne proces direkte påvirker skelettet (f.eks. metastaser og myelomatose), dels at tumorvævet producerer humorale faktorer, der udløser hyperkalkæmi gennem påvirkning af forskellige homøostatiske mekanismer. Humoral hyperkalkæmi ved malignitet (HHM) defineres som et klinisk syndrom karakteriseret ved, at en malign tumor forårsager hyperkalkæmi ved produktion og frigørelse af et hormon eller et cytokin. HHM er således en del af det paraneoplastiske syndrom. I mange tilfælde udløses hyperkalkæmien af en kombination af knoglemetastaser og humorale faktorer. Klinisk kan der afhængig af de udløsende faktorer være tale om såvel hurtigt progredierende dysækvilibriumhyperkalkæmi med dehydrering og aftagende nyrefunktion som stabil ækvilibriumhyperkalkæmi. HHM kan være betinget af parathyroideahormonrelateret peptid (PTHrP) og i sjældnere tilfælde af 1,25 (OH)₂-vitamin D eller

cytokiner (interleukin 1 (IL1) og interleukin 6 (IL6), tumornekrosefaktor α (TNF α) og prostaglandiner) samt i enkelte tilfælde af ectopisk sekretion af parathyroideahormon (PTH) (Figur 1).

Parathyroideahormonrelateret peptid

PTHrP er det patofysiologiske agens i ca. 80% af alle tilfælde af HHM. PTHrP dannes og secernerer fra visse normale væv og ved en række cancerformer. PTHrP-genet er mere komplekst end PTH-genet, og generne ligger på hver sit kromosom. Under normale forhold udøver det autokrine og parakrine regulatoriske virkninger inden for celle- og organvækst, udvikling, migration, differentiering, overlevelse og calciumtransport over epitelceller [1]. Desuden er der beskrevet intrakrine effekter relateret til celleproliferation og apoptose, idet 88-107-regionen af PTHrP bindes til kernemateriale efter translokation til nucleus [2]. PTHrP udtrykkes f.eks. i kirtlepitelet i mammae og placenta og spiller en fysiologisk rolle under laktation, hvor calciumtransporten fra skelettet over blodbanen til mælk fremmes, og under graviditet, hvor trofoblasternes vækst stimuleres, og calciumtransporten til fosteret fremmes [2]. Der findes som regel tre isomere former på henholdsvis 139, 141 og 173 aminosyrer, idet de 139 første aminosyrer er identiske [3]. Peptiderne nedbrydes til mindst tre fragmenter: N-terminal PTHrP(1-36), der strukturelt er relateret til PTH, midtregion PTHrP(38-94) og C-terminalt PTHrP(107-139). Fragmenterne menes at have selvstændige biologiske egenskaber [2]. Aminosyresekvensen for PTHrP(1-36) er kun homolog med PTH i den N-terminale del, hvor otte af de første 13 aminosyrer er identiske. PTHrP udøver sin virkning ved at aktivere PTH-receptortype 1 i alle væv, hvor receptoren er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

udtrykt, herunder i knoglevæv og nyrer [4]. I knoglerne aktiverer PTHrP osteoblasten, der gennem RANK/RANK-ligand-signalvejen aktiverer osteoklasternes rekruttering, differentiering og funktion samt hæmmer osteoklasternes apoptose (programmeret celledød) [5]. Den aktive osteoklast vil derefter nedbryde den ekstracellulære knoglematrix, hvorved der frigives calcium til blodbanen. Det er sandsynligt, at PTHrP desuden – ligesom PTH – direkte øger mobiliseringen af calcium over blod-knogle-barrieren ved at stimulere osteocytter og overfladeosteocytter. I nyrene er der PTH-receptorer i de fleste celler i nefronets forløb. PTHrP øger her reabsorptionen af calcium fra ultrafiltratet og hæmmer fosfatreabsorptionen, hvilket medfører hyperkalkæmi og hypofosfatæmi. PTHrP stimulerer ligesom PTH den renale produktion af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hos gnavere og raske mennesker, men ikke hos mennesker med HHM [6]. Stimuleringen af både knogler og nyrer via PTHrP øger det systemiske calciumniveau. Betydningen af PTHrP kan dokumenteres ved, at infusion af PTHrP kan reproducere de fleste aspekter af HHM [7], og at neutraliserende antistoffer kan reducere hyperkalkæmien i dyremodeller. Bio-kemiske tegn på HHM ses ofte samtidig med knoglemetastaser. Hyperkalkæmi ved HHM og metastaser til knoglerne udgør således et kontinuum frem for to forskellige sygdomme [8]. Dette understreges af, at knoglemetastaser ofte producerer PTHrP, der virker både lokalt og systemisk, altså humoralt [8].

HHM's kliniske fremtræden

HHM er oftest forårsaget af øget PTHrP-produktion ved placellekarcinomer udgående fra larynx-, øsofagus-, lunge-, cervix-, vulva-, bryst-, nyrer- eller ovariekarcinomer, maligne melanomer eller visse lymfomer. Hyperkalkæmi pga. PTHrP er også beskrevet ved θ -celle-tumorer og fæokromocytom. Som hermed antyd, findes HHM muligvis ved næsten alle kræftformer.

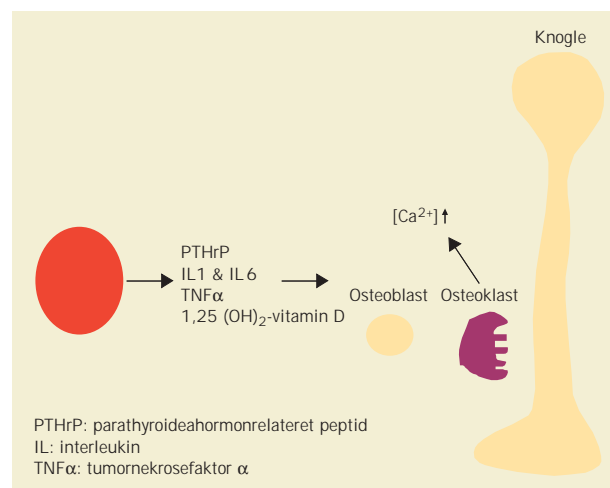
Hyperkalkæmi pga. ektopisk PTH-produktion er beskrevet kasuistisk ved enkelte lunge- og nyretumorer samt ved metastaserende prostatacancer. Øget $1,25\text{-OH}_2\text{D}$ -produktion er beskrevet ved enkelte lunge- og nyrekarcinomer samt hos patienter med lymfomer. Patienterne vil ofte på diagnosetidspunktet være præget af deres maligne grundmorbus. I andre tilfælde vil de have symptomer på akut eller kronisk hyperkalkæmi. Symptomerne på hyperkalkæmi er først og fremmest kvalme, opkastning, tørst, polyuri, dehydrering, depression, konfusion og forstyrrende natlige mareridt. Symptomerne er korreleret både til graden af hyperkalkæmi og til, hvor hurtigt plasma-kalcium stiger. Det kan ofte være vanskeligt at adskille symptomer betinget af hyperkalkæmi fra symptomer betinget af fremskreden malign sygdom eller af kemo- eller stråleterapi. Malign hyperkalkæmi er gerne ledsaget af en dårlig prognose, men patienter med HHM kan have en solitær tumor uden metastaser, således at helbredelse er mulig.

Diagnostik

Diagnosen HHM stilles paraklinisk. Det primære fund vil være hyperkalkæmien. Tidligt i forløbet er de kliniske symptomer milde: øget træthed, anoreksi, kakeksi, kvalme og andre almene symptomer, senere kan symptomerne give anledning til mistanke om hjernemetastaser på grund af patientens generelle svækkelse, kognitive reduktion og i nogle tilfælde konfusion. Hyperkalkæmi i hospitalsregi skyldes i 50-70% af tilfældene malignitet, heraf har ca. 80% HHM eller en kombination af HHM og metastatisk knoglesygdom, mens 20-50% har primær hyperparathyroidisme (PHPT). De resterende 10% har andre sygdomme herunder *loss of function*-mutationer i den calciumfølsomme receptor (CaR) medførende familiær hypokalkurisk hyperkalkæmi (FHH).

HHM kan adskilles fra hyperkalkæmi pga. knoglemetastaser ved, at plasmafosfatniveauet typisk er lavere som følge af en nedsat renal tubulær reabsorption af fosfat. Fosfatniveauet afhænger dog af nyrefunktionen. Plasma-PTH er nedsat ved begge tilstande. Den renale calciumudskillelse er typisk lavere ved HHM end ved metastatisk knoglesygdom. Markant forhøjet plasma-basisk fosfatase (knoglespecifik) tyder på knoglemetastaser, der kan bekræftes ved knoglescintigrafi med efterfølgende radiologisk og bioptisk verifikation. Som anført har mange patienter både knoglemetastaser og HHM.

HHM kan adskilles fra PHPT ved, at plasma-PTH er supprimeret ved HHM men forhøjet ved PHPT. Desuden er plasma $1,25(\text{OH})_2$ -vitamin D som anført typisk lavt ved HHM men højt ved PHPT. Ved PHPT er både knoglenedbrydningen og -opbygningen øget pga. den obligate kobling mellem de to processer. Ved HHM er denne kobling sædvanligvis brudt således, at knoglenedbrydningen er øget, mens formationen er nedsat. Disse forskelle kan i grupper af patienter dokumenteres ved måling af resorptive og formative knoglemarkører.



Figur 1. Skematisk tegning af humoral hyperkalkæmi ved malignitet. Kræft-tumorer producerer et systemisk hyperkalkæmiinducerende hormon eller cytokin, der aktiverer knoglenedbrydning. Nedbrydningen af ekstracellulær knoglematrix medfører hyperkalkæmi.

Hvis PTHrP medierer HHM, kan diagnosen positivt bekræftes ved direkte måling af PTHrP i plasma med dobbeltstet radioimmuno-PTHrP-*assay*, som dog ikke er en rutineanalyse i Danmark [9]. Forhøjede værdier ses hos ca. 80% af patienterne med HHM [8]. Da behandlingseffekt og prognose ved malign hyperkalkæmi påvirkes af, om der er en øget produktion af PTHrP, er der efter vor mening behov for en mere rutinemæssig anvendelse af plasma-PTHrP-måling.

Behandling

Når HHM-diagnosen foreligger, skal to behandlingsplaner iværksættes: 1) behandling af hyperkalkæmien og 2) behandling af grundmorbus i samarbejde med en onkolog eller en kirurg.

Patienterne er ofte dehydrerede, hvilket forværrer tendensen til hyperkalkæmi ved at reducere den renale udskillelse af kalcium [10]. Ved moderat hyperkalkæmi vil et oralt væsketilskud på tre liter pr. dag ofte være sufficient. Ved mere udtalt hyperkalkæmi vil patienten ofte have kvalme, og intravenøs væskeindgift vil være førstevalgsbehandling. Der gives gerne tre liter pr. døgn, idet evt. elektrolytændringer korrigeres. Loopdiuretika, der øger den renale kalciumudskillelse, kan hos ældre anvendes i små doser ved symptomer på inkomensation. Tidligere tiders behandling med store doser loopdiuretika er obsolet.

Hovedbehandlingen er bisfosfonater, der gives intravenøst, efter at rehydreringen er indledt. Dosis reduceres ved nedsat nyrefunktion og kan justeres efter hyperkalkæmigraden. I Danmark er markedsført clodronat, ibandronsyre, zoledronsyre og pamidronat til intravenøs brug. Præparaterne har forskellig potens. Bisfosfonaterne hæmmer den osteoklast-inducerede knogleresorption og reducerer dermed plasmakalcium. Effekten indtræder efter et par dage. Ved intravenøs bisfosfonatbehandling kan der i sjældne tilfælde udvikles svær symptomatisk hypokalkæmi, der kræver intensiv behandling med intravenøs kalcium og 1α -hydroxyleret D-vitamin. Disponerende faktorer er hypomagnesiæmi, latent hypoparathyroidisme (tidligere halsoperation og strålebehandling) og D-vitaminmangel. Bisfosfonater påvirker ikke den renale komponent af hyperkalkæmien ved HHM.

Da en væsentlig faktor ved HHM er en øget tubulær reabsorption af kalcium induceret af PTHrP, kan der være behov for supplerende behandling med intravenøs calcitonin i den akutte fase. Calcitonin i farmakologiske doser hæmmer effektivt den renale reabsorption af kalcium, magnesium, fosfat, natrium og kalium. Desuden hæmmes osteoklastisk knogleresorption. Effekten på plasma-kalcium sætter hurtigt ind (timer), men er begrænset i effekt og varighed, bl.a. pga. nedregulering af receptorerne. Calcitonin anvendes derfor som regel kun i den initiale fase af behandlingen af udtalt hyperkalkæmi. Som bivirkning kan ses hypomagnesiæmi og hypokaliæmi, der skal korrigeres.

Behandling med glukokortikoider er i mange tilfælde ef-

fektiv ved HHM. Dette skyldes, at de hæmmer dannelsen af osteoklastaktiverende cytokiner inklusive PTHrP. Endelig hæmmer de den intestinale kalciumabsorption i alle tilfælde og i de få tilfælde, hvor hyperkalkæmien skyldes en øget ektopisk produktion af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, er denne effekt særlig ønskelig.

Korrespondance: *Jacob Tfelt-Hansen*, Laboratoriet for Molekylær Kardiologi, Kardiologisk Klinik B, Hjertecentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: tfelt@dadlnet.dk

Antaget: 11. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Philbrick WM, Wysolmerski JJ, Galbraith S et al. Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiol Rev* 1996; 76:127-73.
2. Clemens TL, Cormier S, Eichinger A et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. *Br J Pharmacol* 2001;134:1113-36.
3. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987;237:893-6.
4. Gardella TJ, Juppner H. Interaction of PTH and PTHrP with their receptors. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:317-29.
5. Locklin RM, Khosla S, Turner RT et al. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003;89:180-90.
6. Stewart AF. Hyperparathyroidism, humoral hypercalcemia of malignancy, and the anabolic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on the skeleton. *J Bone Miner Res* 2002;17:758-62.
7. Orloff JJ, Wu TL, Stewart AF. Parathyroid hormone-like proteins: biochemical responses and receptor interactions. *Endocr Rev* 1989;10:476-95.
8. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998;19:18-54.
9. Ratcliffe WA, Norbury S, Stott RA et al. Immunoreactivity of plasma parathyroid-related peptide: three region-specific radioimmunoassays and a two-site immunoradiometric assay compared. *Clin Chem* 1991;37:1781-7.
10. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(suppl 17):S3-9.