

Glandula thyroideas sygdomme

Af Asma Bashir, stud med

Efterår 2010

Indholdsfortegnelse

Glandula thyreoideas anatomi og fysiologi

Undersøgelser ved thyroideasygdomme

Hyperthyroidisme

- Tyreotoksikose
 - Graves sygdom (mb. Basedow)
 - Multinodulær toksisk struma (> 50 %)
 - Solitært toksisk adenom (ca. 10 %)
 - Thyreoidit (ca. 5 %)
- Sjældne årsager til tyreotoksikose
- Hyperthyroidisme og graviditet
- Hyperthyroidisme og hjerte-lungesygdomme
- Thyrotoxisk krise

Hypothyroidisme

- Hypotyreose
- Autoimmun primær hypothyroidisme
- Myxødem coma

Struma

- Atoksisk diffus og multinodøs struma

Maligne thyroidea neoplasma

Calciummetaboliske sygdomme

- Hormoner

Sygdomme i glandulae parathyroideae

- Hyperparathyroidisme
 - Primær hyperparathyroidisme
 - Sekundær hyperparathyroidisme
 - Tertiær hyperparathyroidisme
- Hypoparathyroidisme

Sygdomme i den calciumsensitive receptor

- Familiær Hypocalcurisk Hypercalcæmi (FHH)
- Lithium
- Autosomal dominant hypocalcæmi

Forstyrrelser i P-Fosfat

- Hypofosfatæmi
- Hyperfosfatæmi

Forstyrrelser i P-Magnesium

- Hypomagnesiæmi
- Hypermagnesiæmi

D-vitaminmangel, rachitis og osteomalaci

- D-vitaminmangel

- Rachitis og osteomalaci

Renal osteodystrofi

Tilstande med nedsat BMD og ↑ brudrisiko

- Osteoporose
- Osteogenesis imperfecta

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 13: Endokrine sygdomme

Medicinsk Kompendium Kapitel 54: Glandula thyroideas sygdomme

Medicinsk Kompendium Kapitel: Calciummetaboliske sygdomme og forstyrrelser i fosfat- og magnesiumstofskiftet

Klinisk Patologi Kapitel 10: Endokrine sygdomme

SLIDES fra holdtimer og forelæsninger

Gamle eksamenssæts

Glandula thyroideas anatomi og fysiologi



Glandula thyroidea anlægges ved tungeroden svarende til foramen coecum. I føtallivet vandrer thyroidea som en del af ductus thyroglossus ned på forsiden af halsen, hvor den videre udvikling finder sted.

Glandula thyroidea består af 2 lapper der er forbundet ved isthmus og lokaliseret foran trachea mellem cartilago cricoidea og manubrium sterni.

Mikroskopisk er den opbygget af follikelceller, der syntetiserer og secernerer thyroideahormonerne, thyroxin T_4 og trijodtyronin T_3 . Omkring follikulære strukturer ses spredte parafollikulære C-celler, der producerer calcitonin.

Glandula thyroideas funktion er at secernerer jodholdige hormoner thyroxin og trijodthyronin, der stimulerer organismens vækst og stofskifte. Thyroglobulin er et glykoprotein, som efter syntesen i ER og tilføjelse af kulhydrater i Golgi pakkes i vesikler sammen med enzymet thyroid-peroxidase, afgives til lumen via exocytose. Follikulære celler optager jodid fra plasma vha. Na/I -transporter i basolateral membranen. De optagne jodidioner undergår først en oxidation, katalyseret af thyroid-peroxidase inden de indbygges i thyroglobulinet i den perifere del af follikellumen. Der indbygges 2 tyrosin molekyler i thyroglobinet også vha. thyroid-peroxidase. Thyroideahormoner forbliver inaktive indtil det ioderiserede thyroglobulin er hydroliseret af lysosomer efter endocytose tilbage i follikulære celler. Efter hydroliseringen er der dannet T_4 og T_3 ratio 10:1.

Hypofysen regulerer syntesen og sekretion af thyroideahormoner via frigørelsen af TSH. TSH bliver stimuleret af hypothalamus via thyrotropin-releasing hormon, TRH. TRH binder sig til receptor thyrotrope celler i adenohipofysen og trigger DAG og IP₃, der medfører ↑ koncentration af calcium og dermed udskillelse af TSH.

TSH binder sig til receptor på basolateralmembran af follikulære celler, og aktiverer adenylyl cyklase, der fører til udskillelse af T_4 og T_3 . Somatostatin og dopamin er hæmmere af TSH. Sekretionen af T_4 og T_3 hæmmes af jodid og lithium.

Såvel T_4 og T_3 i blodet er mere end 99 % proteinbundet. Det vigtigste bindingsprotein er thyroxin bindende globulin (TBG), som under normale omstændigheder binder ca. 75 % af thyroideahormonerne. Ca 15 % er bundet til transthyretin og 10 % til albumin.

I målcellerne omdannes T_4 til T_3 af enzymet 3'/5'-monodeiodinase, så det står lige. De virker intracellulært ved at binde sig til receptorer på kernen og fremmer gentranskription.

Såvel T_3 som T_4 hæmmer syntese og sekretion af TSH fra thyrotrope celler i adenohipofysen (feedback regulation).

Kirtlen secernerer også hormonet calcitonin der nedsætter blodets calciumkoncentration. Calcitonin syntetiseres af parafollikulære celler. Den binder sig til osteoklasterne via calcitonin-receptor og generer cAMP og dermed hæmmer resorptiv aktivitet og frigivelse af calcium.

Undersøgelser ved thyroideasygdomme

Anamnese:

- Forekomst af stofskiftesygdomme i familien
- Forekomst af andre autoimmune sygdomme
- Tidligere stofskiftesygdomme
- Indtagelse af medikamenter og præparater – der kan påvirke thyroideafunktionen (østrogener og androgener, jodholdige præparater, røntgenkontraststoffer, amiodaron, fenytoin, carbamazepin, lithium, dopamin, glukokortikoider, cytokiner m.m.)
- Relation til graviditet og puerperium
- Tidsmæssig udvikling af eventuel struma
- Subjektive gener fra eventuel struma
- Symptomer forenelige med hyper- eller hypothyroidisme
- Øjengener

Objektiv undersøgelse:

- Inspektion – forsiden af halsen og fra siden
- At foretage synkebevægelse
- Gennempalpation
- Auskultation – hos patienter med Graves' sygdom vil en kraftig gennemblødning af og til kunne høres som en susen over kirtlen

Parakliniske undersøgelser:

- Blodprøver:
 - S-TSH – en meget sensitiv parameter for ændringer i thyroideafunktionen
 - S- T_3 – en mere sensitiv markør for hyperthyroidisme
 - S- T_4 – hypo- og hyperthyroidise, men er en mere sensitiv markør for hypothyroidisme
 - Antistoffer – mod thyroideaperoxidase (TPO) og antistoffer mod thyroglobulin. ↑ TPO-antistoffer er risikomarkør for fremtidig udvikling af hypothyroidisme

- Antistoffer mod TSH-receptoren – anvendes til typediagnostik ved hyperthyroidisme og markør for sygdomsaktivitet under behandling af Graves' sygdom. ↑ værdier hos gravide indikerer risiko for hyperthyroidisme hos den nyfødte
- Billeddiagnostik:
 - Thyroideascintigrafi – Intravenøs injektion af sporstof = tracer ($^{99m}\text{TcO}_4^-$ pertechnetat)
Giver et billede af aktivitetsfordelingen i glandula thyroidea og et semikvantitativt mål af follikelcellernes evne til at optage jod
Anvendes ved mistanke om malignt neoplasma
Anvendes ved klassifikation af patienter med hyperthyroidisme
 - Ultralydsundersøgelse – hurtig metode til at se om strukturen i glandlen er ensartet
Velegnet til at skelne solide kolde knuder fra cyster
Vejledende ved finnålsaspiration med cytologisk undersøgelse
 - Røntgenundersøgelse – giver information om graden af tracheal deviation og kompression
 - CT/MR-scanning – giver information om graden af tracheal deviation og kompression
 - PET-scanning – identifikation af thyroideacancer

Hyperthyroidisme

Tyreotoksikose

Tilstanden er betinget af overproduktion af thyreoideahormoner T_3 og T_4 .

Incidensen er 4-5000 tilfælde/år, hyppigst hos kvinder.

Symptomer:

- Tremor
- Vægttab pga. ↑ metabolisme
- ↑ Appetit
- Psykiske symptomer som nervøsitet, indre uro og rastløshed
- Kardiovaskulære symptomer som hjertebanken, ↑ puls, supraventrikulære arytmier, atrieflimmer
- Varmefornemmelse med varmeintolerans og svedtendens (hyperhidrose)
- ↑ Gastrointestinale motilitet og løse afføringer
- Muskelsvaghed
- Træthed
- Knogleomsætning → osteoporose
- Diare
- Menstruationsforstyrrelser

Paraklinisk:

- ↓ S-TSH
- ↑ S- T_3 og ↑ S- T_4

Den kan skyldes flere årsager:

- **Graves sygdom (mb. Basedow)**

Er en autoimmun sygdom, som klassisk har 3 elementer:

- Hyperthyroidisme
- Diffus struma
- Orbitopati

Rammes flest kvinder i alle aldre > 15-20 år.

Hyperthyroidismen forårsages af immunoglobuliner (*thyroidea stimulerende immunoglobuliner, TSI*), der binder sig til TSH-receptoren og stimulerer follikelcellerne til ↑ hormonsyntese og sekretion. Hos de fleste patienter tiltager thyroidea i størrelse. Derudover kan patienterne have antistoffer, som blokerer TSH-receptoren uden at stimulere. Den stimulerede thyroidea syntetiserer relativt mere T_3 i forhold til T_4 end den normale kirtel, og der foregår i thyroidea en ↑ deiodering af T_4 til T_3 . Dette medfører en relativ ↑ T_3 sekretion og dermed ↑ S- T_3 .

Objektivt ser patienten sådan ud: en yngre til midalderende kvinde, rystende, svedende, takykard med tydelig diffus struma og øjenforandringer.

Kirtlen er typisk ensartet forstørret, hos nogle patienter med en lidt kraftig lobulering. Snitfladen er mørk, rødbrunlig, kødagtig og mat pga. manglende kolloid. Mikroskopisk er billedet præget af stimulation med små follikler, sparsomt kolloid og hyperplastisk follikelepitel. Kirtlen er meget vaskulariseret, og der ses varierende grader af lymfocytær infiltration.

Strumaen er oftest moderat af størrelsen, og 15-20 % af patienterne har en normal thyroidea størrelse. Omkring 50 % har øjenforandringer, 15-20 % med svære øjenforandringer.

Graves' orbitopati opstår hos 5-10 % af patienter med Graves' sygdom. CT- og MR-scanning af orbita viser ↑ volumen af såvel de afficerede øjenmuskler som bindevæv og fedtvæv. Noget af volumenforøgelsen skyldes ↑ indhold af hyaluronsyre. Der ses lymfocytinfiltration. Tårekirtlerne er ofte afficerede. Der ses oftest venøs stase i orbita. Efterhånden kan de afficerede øjenmuskler fibrosere.

Mange patienter har let udvidede øjenspalter med ↓ blinkerefleks og et stirrende blik. Der kan opstå forstyrrelser i de ekstraokulære musklers funktion med indskrænket bevægelighed af øjne i et eller flere planer og evt. dobbeltsyn. Ved affektion af nervus opticus ses tab af farvesyn, udvikling af synsfeltdefekter, papilødem og evt. generelt synstab.

Der er vist en udtalt korrelation mellem tobaksforbrug og udvikling af orbitopati hos patienter med Graves' sygdom, og at orbitopatien responderer dårligere på behandling hos patienter der ryger.

Paraklinisk:

- ↑ T_3 > ↑ T_4

- ↓ S-TSH
- Antistoffer mod TSH-receptor
- Ofte autoantistoffer mod TPO og thyroglobulin
- Thyroideascintigrafi – kraftig optagelse i alt normalt thyroideavæv

Behandling:

- Medikamentel antithyroid behandling i en kortere eller oftest længere periode
 - Methimazol (thiamazol, thycapzol®), carbimazol (Neo-Mercazole®) eller propylthiouracil
 - Carbimazol omdannes til methimazol i organismen og virkningen af de 2 stoffer er ens (10 mg carbimazol svarer til 6 mg methimazol)
 - Initialdosis af methimazol 20-40 mg dgl. fordelt på 2-4 doser. Propylthiouracil 400-600 mg fordelt på 3-4 doser dgl. Når koncentrationer af thyroidhormoner er faldet, reduceres dosis og indstilles på en vedligeholdelsesdosis:
 - *Fuld blokade:* dosis af methimazol reduceres til 10-15 mg dgl. f.eks. 10 mg om morgenen + 5 mg til natten. Behandlingen suppleres med thyroxin, initialt oftest 0,1 mg dgl. Senere justeres afhængigt af thyroideahormoner og TSH i serum. Dosis af propylthiouracil kan reduceres til 300 mg dgl. (100 mg x 3 dgl.)
 - *Partiel blokade:* vedligeholdelsesdosis af methimazol er 5-10 mg dgl. i 1 eller 2 doseringer, mens det for propylthiouracil er 100-200 mg dgl. i 2-3 doseringer.

Methimazol og carbimazol blokerer glandula thyroideas hormonsyntese ved hæmning af thyroideaperoxidase, og sekretionen aftager efterhånden som glandlens hormon-depot tømmes.

Propylthiouracil blokerer thyroideahormondannelse og hæmmer desuden den perifere og thyroidale dejodering af T₄ og T₃. God effekt på dejodering opnås ved en propylthiouracil dosis på 400 mg x 4 dgl. Dette vil reducere S-T₃ til ca. 60 % af udgangsværdien i løbet af 24 timer og til 40-50 % i løbet af få dage.

Bivirkninger: den hyppigste bivirkning er udslæt. En ændret smag (metalsmag) under propylthiouracil behandling, ved langvarig behandling ses ANCA positiv vasculitis. Lette ledgener (især tommelfinger) og agranulocytose under methimazolbehandling. Sjældne bivirkninger er feber, hepatitis, aplastisk anæmi (under 0,5 %).

- Supplerende behandling: små doser af β-blokkere f.eks. propranolol 10-20 mg x 4 dgl. til den blokerende behandling har normaliseret tilstanden

Vedvarende ↑ koncentrationer indikerer stor risiko for recidiv ved ophør af behandling.

- Radiojodbehandling evt. kombineret med medikamentel behandling – til patienter, der ikke tåler den medikamentelle behandling eller som har flere recidiver.
- Medikamentel behandling efterfulgt af subtotal eller nær-total strumektomi – ved manglende remission på medikamentel behandling, og som har en middel eller stor struma. Subtotal eller nær-total strumektomi udføres, når patienten har været euthyroid på medikamentel behandling i

nogle måneder. Behandlingen kan evt. suppleres med jodid f.eks. tbl. kaliumjodid 100 mg x 3 i 7-10 dage før operationen. Dette reducerer thyroideas gennemblødning, hvis der er tegn til denne (stetoskopisk susen over glandula thyroidea).

Komplikationer er hypoparathyroidisme med hypocalcæmi (permanent (0,5 %) efter total thyroidektomi) og sjældent ensidig eller sjældnere dobbeltsidig recurrensparase.

Patienter med svær autoimmun stimulation af kirtlen kan af og til være vanskelige at gøre euthyoid før operation. Tilstanden kan ofte bringes under kontrol ved behandling med tbl. propylthiouracil 400 mg x 4 + tbl. kaliumjodid 100 mg x 3 dgl. 10 dage før operationen. Om nødvendigt suppleres med β -blokkere f.eks. propranolol 40 mg x 4 dgl.

- Behandling af Graves' orbitopati er symptomatisk med viskøse øjendråber, let eleveret hovedgærdet, let diuretisk behandling. Solbriller med en udformning, der beskytter øjnene. Iv prednisolon og strålebehandling ved sværere tilfælde. Ophør af rygning
- **Multinodulær toksisk struma (> 50 %)**
En komplikation til eller en sen manifestation af atoksisk multinodøs struma. Sygdommen giver mindre symptomer end Graves' sygdom, ingen orbitopati og behandlingen er lettere.

Sygdommen ses oftest efter 50 års alderen.

Tilstanden skyldes autonome områder i glandula thyroidea, der gradvist overtager hormonproduktionen, mens S-TSH ↓, og den normal regulerende sekretionen aftager. Med tiden overstiger den autonome hormonsekretion det normale behov, og patienten bliver i tiltagende grad hyperthyroid. Processen kan tage over flere år. En ↑ jodindtagelse kan forværre hyperthyroidismen.

Mikroskopisk kan ses en eller flere noduli af aktivt prægede follikler med aktivt hyperplasisk epitel eller diffus forekomst af små hyperplastiske og aktive follikler.

Ofte bemærkes struma i mange år før udvikling af hyperthyroidisme. Hyperthyroidismen opdages først ved symptomer fra et enkelt organ f.eks. atrieflimren.

Ubehandlet er der tendens til hjertesygdom, osteoporose og negativ proteinbalance.

Hvis hyperthyroidisme er udløst af excessiv jodindtagelse, kan tilstanden være reversibel ved ophør af denne. Ellers er behandling thyroideablokerende farmaka. Problemet med medikamentel behandling er at sygdommen ofte recidiverer. Man kan være nødsaget til at give behandlingen livslangt f.eks. i form af methimazol 2,5-7,5 mg x 1 dgl. eller suppleret med anden behandling. Radiojodbehandling kan også gives. Udvikling af hypothyroidisme er meget ↓ end efter radiojodbehandling af Graves' sygdom.

- **Solitært toksisk adenom (ca. 10 %)**
Et benignt veldifferentieret neoplasme i thyroidea.

Der er fundet somatiske mutationer bl.a. i TSH-receptor genet med konstant aktivering af cAMP-kaskaden i mange hyperfungerende thyroideaadenomer. Adenomet har ofte en størrelse på 2-3 cm og kan indeholde forandringer som blødning, nekrose og fibrose. De sædvanlige tegn på hyperfunktion/hyperplasi og manglende kolloid vil ofte være dominerende.

Symptomerne kan minde om dem fra multinodøs toksisk struma.

Radiojodbehandling er velegnet her, samt der kan suppleres med medikamentel behandling som beskrevet under Graves' sygdom.

- **Thyreoidit (ca. 5 %)**

Man skelner mellem 3 typer:

- Akut thyroidit – en akut sjældent forekommende bakteriel infektion af thyroidea
- Subakut thyroiditis – kan give både hyper- og hypothyroidisme. Den deles i:
 - Den klassiske subakutte granulomatøse thyroiditis – smertefuld virusinfektion med tendens til forbigående hyper- (først) og hypothyroidisme (senere) og ↑ SR og ↑ CRP.
Der er feber, sløjhed, smerter i halsen fra den afficerede del af glandula thyroidea. Smerter ved synkning og hæshed.
Kirtlen er øm, let hævet og dårligt afgrænset. Initialt en lap afficeret, senere spredning.
Der ses destruktion af follikleepitel med frigivelse af thyroglobulin, joderede peptidfragmenter og thyroideahormoner.
Det histologiske billede: varierede affektion af vævet med mononukleær celleinfiltration af follikler, ødelæggelse af follikelstruktur og dannelse af granulomer bestående af kolloid med omgivende multinukleære kæmpeceller.
Forløbet er følgende:
 - Akut hyperthyroid fase, 3-6 uger
 - Euthyroidt interval, 1-3 uger
 - Hypothyroid fase, 2-10 uger
 - Fuld restitutionDe fleste bliver spontan raske. Resten skal have smertestillende som paracetamol eller lignende. Svære symptomer afhjælpes med prednisolon 20-40 mg dgl. som aftrappes gradvist efter effekt. Hyperthyroidisme kan behandles med β-blokerende medikamenter indtil det spontane fald i cirkulerende thyroideahormoner indtræder.
 - Stum thyroiditis – forløbet kan ligne subakutte granulomatøse thyroiditis, men uden smerter og uden ændringer i CRP, ses overvejende med debut 3-6 måneder post partum. Hyperthyroidismen er kun forbigående med $\uparrow S-T_3 > S-T_4$
Behandling af hyperthyroidisme forårsaget af stum thyroiditis er symptomatisk med β-blokerende medikamenter og prognosen god.
- Kronisk thyroiditis – med struma (Hashimotos sygdom) eller uden struma (atrofisk thyroiditis), kan føre til udvikling af hypothyroidisme.

Disse 3 thyroiditis former kræver en anden behandling og har et andet forløb og prognose end de andre typer af hyperthyroidisme.

- **Sjældne årsager til tyreotoksikose**
 - TSH-producerende hypofyseadenom
 - Humant chorion gonadotropin (hCG)
 - Excessiv thyroideahormon indtagelse
 - Ektopisk thyroideavæv

- **Hyperthyroidisme og graviditet**

Hyperthyroidisme er ret almindeligt forekommende hos kvinder i den fertile alder.

Ved behandling efter blok/substitutions princippet, vil dette medføre en overvægt af blokering i fostrets thyroidea med tendens til hypothyroidisme og struma. Gravide kvinder skal derfor behandles med partiel blokering, dvs. den mindst mulige dosis blokerende medikament, der holder kvinden euthyroid med ↑ normale thyroideatal – og uden at tilføje substitution med thyroxin.

Hvis kvinder får blok/substitutionsbehandling, skal behandlingen ændres, når graviditet er konstateret, og inden 12. uge hvor fostrets thyroidea begynder at fungere.

Svær nyopstået hyperthyroidisme under graviditet medfører:

- Kraftig autoimmun stimulation af kirtlen
- Udvikling af inkompenaseret hjertesygdom (ofte)
- Thyrotoxiske kriser (få tilfælde)
- Fostret med ↓ fødselsvægt
- Risiko for kongenit malformationer.

En kort intensiv behandling med ↑ dosis propylthiouracil 400 mg x 4 dgl. + evt. supplerende jodid og β-blokker efterfulgt af subtotal strumektomi kan være nødvendigt i disse tilfælde. Operation forsøges udført i 2. trimester, for at undgå for tidlig fødsel (3. trimester) og abort (1. trimester). Thyroidektomi behandler dog kun moderens hyperthyroidisme. Ved fortsat ↑ produktion af TSH-receptor antistoffer, der passerer placenta, er der risiko for føtal hyperthyroidisme sidst i graviditeten. Radiojodbehandling er kontraindiceret ved graviditet.

Udvikling af neonatal thyrotoxiske hos barnet sker efter et par dage efter fødslen, når effekten af det medikament, der har passeret placenta, forsvinder. TSH-receptor stimulerende antistoffer forsvinder efter flere måneder, som barnet har modtaget fra moderen. Behandlingen er forbigående medikamentel blokering af barnets thyroidea.

Ca. 3-5 % af kvinder udvikler 3-6 måneder efter fødslen forstyrrelser i thyroideafunktionen i form af stum thyroiditis. Tit er det kvinder der i forvejen har en subklinisk autoimmun thyroidealidelse med målelige thyroidea autoantistoffer i serum.

Forløbet starter med en kortvarig hyperthyroid fase, afløst af en mere fremtrædende hypothyroid fase og kan være præget af udmattelse og træthed.

Thyroxinsubstitution kan være nødvendigt til tilstanden er ovre, hvor hos 10 % er tilstanden permanent og må påregne livslang thyroxinsubstitution.

- **Hyperthyroidisme og hjerte-lungesygdomme**

Hos patienter med svære inkompeniserede hjertesygdomme eller lungeinsufficiens kan selv let hyperthyroidisme medføre en livstruende forværring af tilstanden. Her er β -blokkere ikke anvendelig.

Behandling er propylthiouracil 400 mg x 4 dgl., i alt 1600 mg/døgn, der hæmmer såvel den thyroidale som den perifere deiodering af T_4 til T_3 . Højdosering glukokortikoidbehandling medfører også ligeledes et hurtigt fald i $S-T_3$ i svære tilfælde.

- **Thyrotoxiske krise**

Krisen er ofte udløst af anden sygdom eller operation hos en patient med ubehandlet eller insufficiens behandlet hyperthyroidisme.

Symptomer:

- Tiltagende feber
- Svær takykardi med arytmitendens
- Opkastning og diare
- \uparrow Svedtendens
- Dehydrering
- Cerebral påvirkning med konfusion og svækket bevidsthed
- Tendens til tromboemboliske fænomener med lungeemboli og cirkulatorisk kollaps

Paraklinisk:

- \downarrow S-TSH
- \uparrow S- T_3 og S- T_4

Ubehandlet er forløbet dødeligt grundet hjerterytmeforstyrrelser og lungeemboli. Behandlingen er:

- Korrektion af væske- og elektrolytdeficit
- Glukoseinfusion
- Afkøling ved \uparrow feber
- Behandling af arytmier og eventuel hjerteinsufficiens
- Det anthyroide behandling: tbl. propylthiouracil 800 mg initialt, efterfulgt af 400 mg hver 6. time evt. i ventrikelsonde.
Supplerende behandling med tbl. kaliumjodid 400 mg x 4 dgl. startes timen efter indgift af propylthiouracil.
- Tbl. propranolol 40-80 mg hver 4. time, hvis ej kontraindikation.

- Højdosering af glukokortikoid f.eks. tbl. dexametason 2 mg hver 6. time kan tilføjes for yderligere at hæmme deiodering af T_4 til T_3 og reducere thyroideastimulationen, hvis den grundlæggende abnormitet er Graves' sygdom.

Hypothyroidisme

Hypothyreose

Tilstanden er synonymt med mykxødem hos voksne og kretinisme hos den nyfødte og er karakteriseret med ↓ eller ophævet sekretion af thyreoideahormoner.

Lidelsen kan være centralt betinget med ↓ sekretion af thyreoideastimulerende hormon (TSH) i hypofysen eller thyrotropin releasing hormon (THR) i hypothalamus. De dominerende årsager er kronisk autoimmun thyroiditis, følger efter operation på thyroidea og radiojodbehandling.

Symptomerne indtræder gradvist over en lang periode:

- Træthed
- Initiativløshed
- Kuldkærlighed
- Dyb og hæs stemme
- Tør og skællende hud
- Blegghed med et gulligt skær der skyldes caroten ophobning i huden
- Hårtab
- Obstipation
- Ømhed og stivhed i muskler og led
- Periorbital væskeakkumulation
- Fortykket mykxødematøs hud supraklavikulært og svarende til hænder og fødder pga. ophobning af glykosaminoglykaner og ændret kapillærpermeabilitet
- ↓ Puls og ↓ hjertets slagvolumen
- Ved hypofysær hypothyroidisme er huden ikke mykxødematøs men fin, tynd og bleg med fine rynker

Paraklinisk:

- ↑ S-ASAT
- ↑ S-LDH
- Anæmi
- ↓ Trombocytfunktion og dermed ↑ blødningstendens
- ↑ S-Prolaktin
- ↑ S-Kolesterol

Autoimmun primær hypothyroidisme

Sygdommen kan præsentere sig i en form med atrofi af glandula thyroidea (atrofisk thyroiditis) eller med udvikling af struma (Hashimotos sygdom) (15 % af patienter).

Næsten alle patienter har målelige koncentrationer af antistoffer mod thyroideaperoxidase (TPO) og mod thyroglobulin. Omkring 10 % af patienterne har antistoffer mod TSH-receptoren.

Det histologiske billede er varierende præget af lymfocytinfiltration, destruktion af follikler og fibrose. Mængden af kolloid er sparsom.

Behandlingen består i livslang substitution med thyroxin med mindre det drejer sig om forbigående hypothyroidisme. Hos yngre og raske voksne kan startdosis være 50 µg thyroxin dgl. som øges til 100 µg dgl. efter 2-3 uger. Justering af behandlingen kan foregå efter yderligere 4-6 uger, afhængigt af tilstanden og laboratoriesvar. Hos ældre især med iskæmisk hjertesygdom startes dosis langsomt op f.eks. 12,5 µg/dag. Der kan gå fra måneder til halvt år, før en stabil substitution kan opnås, vurderet ud fra S-T₄ og S-TSH.

Iatrogen primær hypothyroidisme

- Efter radiojod- og strålebehandling
- Efter thyroideakirurgi
- Medikamentelt induceret hypothyroidisme

Årsager til forbigående hypothyroidisme

- Subakut granulomatøs thyroiditis
- Post partum thyroiditis
- Sporadisk stum thyroiditis
- Efter subtotal thyroidektomi
- Efter 131I-terapi
- Jod exces
- Andre medikamenter med thyroideahæmmende effekt
- Svær jodmangel
- Mb. Addison
- Neonatalt efter transplacental passage af TSH-receptor blokerende IgG
- Efter langvarig suppression af TSH

Myxødem coma

Sjældent forekommende slutstadiet på langvarig, svær, ubehandlet hypothyroidisme.

Ses ofte hos de ældre patienter med overset langvarig hypothyroidisme. Coma kan evt. udløses af CO₂-ophobning pga. komplicerede lungesygdom (en overset pneumoni) eller af hypoglykæmi.

Symptomer:

- Subnormal temperatur
- Bradykardi
- Hypotension
- Tendens til kramper
- Hypoglykæmi
- Hyponatriæmi

- Hypoventilation med CO₂ ophobning

Paraklinisk:

- ↑ S-TSH
- ↓ S-T₄

Ubehandlet fører tilstanden til døden. Behandlingen er:

- Intensiv overvågning med opmærksomhed mod respiration og kredsløb
- Korrektion af elektrolytter
- Forhindring af yderligere temperaturfald
- Substitutionsbehandling f.eks. thyroxin 300-500 µg iv efterfulgt af 100 µg p.o./dag
- Supplerende behandling med hydrocortison f.eks. 100 mg dgl.

Struma

Struma er en synligt eller palpabelt forstørret glandula thyroidea. Den kan være associeret med normal thyroideafunktion, atoksisk struma eller med hyper- eller hypothyroidisme.

Der kan være følgende årsager:

- ↓ Jodindtagelse (frem til år 2000)
- Autoimmun thyroideasygdom
- Reidels thyroiditis – en sjældent forekommende fibroserende thyroiditis af ukendt ætiologi.
- Benigne og maligne neoplasmer i thyroidea
- Inflammation
- Excessiv TSH-stimulation

Symptomer:

- Lokale tryksymptomer med vejrtrækningsbesvær med stridor
- Synkebesvær
- Hæshed som led i recurrensparese
- Kosmetisk generende
- Frygt for malignitet

Blodprøver:

- S-TSH
- S-T₃ og S-T₄
- Thyroideaantistoffer

Undersøgelser:

- UL-scanning
- Thyroideascintigrafi

- Finnålsaspiration ved mistanke om malignitet og cytologisk undersøgelse
- Røntgen af thorax og trachea
- CT-scanning af hals og øverste del af mediastinum

Atoksisk diffus og multinodøs struma

Diffus struma ses især hos yngre kvinder. Den diffuse struma kan være i de fleste tilfælde et forstadium til den multinodøse struma, og med stigende alder → ↑ forekomsten af multinodøs struma.

Årsager og patogenese:

- ↓ Jodindtagelse
- Goitrogener i føde og drikkevand – hæmmer glandula thyroideas udnyttelse af jod eller ↑ jodbehovet
- Tobak – rygere har ↑ forekomst af struma pga. dannelse af thiocyanat, der hæmmer TPO fra substanser i røgen.
- Langvarig indtagelse af phenytoin og carbamazepin, der ændrer thyroideahormon omsætningen og medfører ↑ behov for thyroideahormon
- Defekter i enzymer, transportører m.m. i thyroidea hvilket medfører ↓ hormonsyntese eller ↑ jodbehov

Et ↓ niveau af organisk indbygget jod i thyroidea stimulerer vækst af adenomer med autonome funktion pga. somatiske mutationer. Disse mutationer udløses måske af H_2O_2 , idet H_2O_2 -dannelsen i thyroidea opreguleres ved ↓ jodindtagelse. Det vil hos nogle patienter medføre udvikling af hyperthyroidisme (multinodøs toksisk struma) og dermed frembyde områder med aktivitet.

I de tidlige stadier med diffus struma ses hypertrofi, hyperplasi, varierende grader af kolloid og ↑ vaskularitet. Den fuldt udviklede multinodøse struma er præget af heterogenitet med områder med store kolloidfyldte follikler (follikelepitelet er afladiget i forhold til Graves' sygdom, hvor det er højt/cylindrisk med sparsomt kolloid), spredt fibrose, nekrose, cystisk omdannelse og evt. kalkaflejringer.

Hvis der er ↑ antistoffer drejer det sig om kronisk autoimmun thyroiditis med struma (Hashimoto).

Moderat diffus eller nodøs atoksisk struma giver oftest kun kosmetiske eller ingen problemer. Ellers symptomer:

- Generende tryk på trachea
- Dislokation og eventuel kompression af trachea med stridor
- Dysfagi pga. kompression af oesophagus

Der er 4 behandlingsmuligheder:

- Observation uden behandling – kontrol hvert eller hvert 2. år
- Medikamentel behandling – ved diffus struma, mindre effekt ved nodøs struma med autonome områder
- Operation med strumektomi – ved malignitet eller tegn på kompression af trachea
 - Komplikationer: hypothyroidisme og recurrensparese

- Radiojodbehandling – til de ældre patienter med multinodøs struma

Maligne thyroidea neoplasma

Thyreoidacancer er en sjælden sygdom. Der er ca. 130 nye tilfælde/år, lige hyppig hos kvinder som mænd.

Der er følgende typer:

- *De papillære thyroideakarcinomer* – udgør 55 % af alle thyreoidacancere og har den bedste prognose. Vævet er opbygget af ↑ epitelceller i en foldet struktur med papillifere projektioner på centralt bindevæv. Der findes ofte forkalkede strukturer og karakteristiske forandringer i cellekernerne med inklusioner. Kernerne er store og lyse og har en karakteristisk struktur. Koncentriske calciumaflejringer (psammomlegemer) forekommer i ca. ½-delen af tumorerne. De er ofte multifokale og er ofte uden kapsel med en størrelse der kan variere fra få millimeter til 8-10 cm. De er lokal invasive og udviser en betydelig tendens til tidlig regionale lymfeknudemetastasering, som ses hos 2/3 eller flere. Fjernmetastaser er sjældne.
- *De follikulære thyroideakarcinomer* – udgør 20 % af alle thyreoidacancere og præsenterer sig som en afkapslet tumorproces med minimal kapsel og/eller karinvasion. Den cellulære opbygning viser typisk spredte områder med små kolloidfattige follikler vekslende med mere ensartede cellerige områder. Der ses lymfeknudemetastasering hos ca. 1/3 men i forhold til de papillære thyroideakarcinomer er der hyppigere hæmatogene fjernmetastaser til lunger, knogler og hjerne.
- *Anaplastisk karcinomer* – udgør 15 % og er en meget aggressiv tumortype, som oftest forekommer hos ældre kvinder med struma. Mikroskopisk kan billedet være svært varierende med typer som småcellet, storcellet (bizarcellet) eller tencellet sarkomatøst. Der er ofte tydelig vene- eller arterieindvækst med infarkt (nekrose) til følge. Den udviser tidlig destruktion af tilstødende strukturer og afklemning af luftvejene. Prognosen er derfor meget dårlig.
- *Den medullære karcinom* – udgør 10 % og er udgået fra de parafollikulære C-celler, abnorm calcitonin-producerende. Består af epitelceller. Den forekommer ofte familiært som led i multipel endokrin neoplasi (MEN type 2) og manifesterer sig formentlig tidligt som benign proliferation med senere overgang i karcinom. Mikroskopisk er det opbygget af solide hobe af polygonale celler granulært cytoplasma, lejrede i et karrigt stroma. I stromaet findes undertiden større og mindre aflejringer af amyloid. Den spredes primært lymfogent (regionalt). Leveren er den hyppigste lokalisation for fjernmetastaser. Ellers er lunger, nyrer, mamma eller malignt melanom i huden.

Diagnosen stilles ved:

- Måling af S-TSH
- Ultralydscanning
- Finnålsbiopsi med cytologi
- Histologi

Behandling:

- Fjernelse af den afficerede lap samt isthmus og ved mere suspekterede forandringer om total eller nær-total thyroidektomi
- Supplerende radiojodbehandling – ved papillifere eller follikulære karcinomer (efterladte tumorrester og metastaser efter operation). Medullære og anaplastiske karcinomer optager ikke jod
- Substitution med thyroxin
- Ekstern strålebehandling
- Cytostatisk behandling

Calciummetaboliske sygdomme

Hormoner:

- *Parathyroideahormon (PTH)* – dannes i glandula parathyroidea i hovedcellernes cytoplasma. Hormonsekretionen og celleproliferationen stimuleres af hypocalcæmi, D-vitaminmangel og hæmmes af hypercalcæmi og D-vitamins overskud gennem en specifik calciumsensitiv receptor (CaSR) i cellemembranen og en nukleær vitamin D-receptor (VDR).

PTH bindes til specifikke G-proteinkoblede PTH/PTHrP-receptorer i målcellernes cellemembran. Ved stimulationen aktiveres bl.a. adenyl cyklase systemet med ↑ dannelse af cAMP.

Hovedeffekten af PTH er at regulere P-Calcium gennem påvirkning af 2 systemer, nyrer og skelet:

- *Nyrer* – PTH stimulerer den tubulære reabsorption af calcium og i mindre grad magnesium. Den tubulære reabsorption af fosfat nedsættes. PTH aktiverer den renale 1α -hydroxylase, der i de proximale tubuli stimulerer omdannelsen af 25-hydroxyvitamin D (25 OHD) til $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
- *Skelet* – PTH regulerer P-Calcium ved at ↑ osteocytterne aktive udpumpning af calcium over blod-knoglebarrieren. PTH påvirker osteoblasterne, der via RANK/osteoprotegerin(OPG) systemet ↑ antal, modning og aktivitet af osteoklaster og deres forstadier.
- *PTH-relateret peptid (PTHrP)* – er en normal vækstfaktor, der ↑ fysiologisk under graviditet og amning og er af betydning for calciumtransporten over placenta og for laktationen. Den N-terminale del har en række aminosyrer fælles med PTH og bindes til PTH/PTHrP-receptoren, hvor bl.a. adenyl cyklase systemet aktiveres. Ved maligne sygdomme ↑ dannelsen af PTHrP i tumorvæv så meget, at der opstår hypercalcæmi.
- *D-vitamin* – Cholecalciferol (vitamin D_3) dannes i huden ved bestråling med ultraviolet lys (UVB 290-315 nm). Den absorberes let i hele tyndtarmens længde. Absorptionen afhænger af tilstedeværelsen af galdesalte og intakt absorptiv overflade. D-vitamin og dets metabolitter transporteres i plasma bundet til et specifikt D-vitamin bindende protein (DBP) og deponeres og degraderes i fedtvæv.

I leveren hydroxyleres D-vitamin til 25 OHD, der i nyrerne 1α -hydroxyleres til $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. I nyrerne filtreres D-vitamin bundet til DBP og reabsorberes i tubuli via et særligt receptorsystem. Den renale syntese er tilpasset behovet, idet den stimuleres af PTH, hypocalcæmi og hypofosfatæmi og hæmmes af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

D-vitamin indgår i et enterohepatisk kredsløb, idet metabolitterne udskilles med galden og for en dels vedkommende reabsorberes i tyndtarmen. Metabolitterne nedbrydes i fedtvæv, lever, nyrer og knoglevæv. $T_{1/2}$ er < 1 døgn for $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ og 2-3 uger for 25 OHD.

Hovedfunktionen af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ er:

- Øger absorptionen af calcium, magnesium og fosfat i tarmen
 - Øger i begrænset omfang den tubulære reabsorption af calcium og fosfat i nyrerne
 - Stimulerer differentieringen af osteoklastforstadier til modne osteoklaster synergistisk med PTH i skelettet
 - Hæmmer sekretion af PTH og proliferation af parathyroideaceller i glandulae parathyroideae
 - Øger akkumuleringen af intracellulært calcium og mængden af energirige fosfatforbindelser. Desuden vedligeholdes mængden af aktin og myosin i tværstribet muskulatur
- *Calcitonin (CT)* – et polypeptidhormon dannes i de parafollikulære C-celler i glandula thyroidea. Sekretionen stimuleres af $\uparrow \text{P-Ca}^{2+}$. CT elimineres i lever og størstedel i nyrer. Funktionen er:
I skelettet hæmmer CT direkte den osteoklastiske knogleresorption. Gennem osteocytterne hæmmer CT den aktive udpumpning af calcium over blod-knogle-barrieren.
I nyrerne \uparrow CT udskillelsen af calcium, fosfat, magnesium, natrium, kalium og klorid.
 - *Fibroblast growth factor-23 (FGF-23)* – et peptidhormon, der syntetiseres af osteogene celler. Det hæmmer den renale tubulære reabsorption af fosfat og den renale 1α -hydroxylase. Sekretionen stimuleres af hyperfosfatæmi. Faldet i $\text{P-}1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vil hæmme FGF-23 produktionen via en feedback-regulation.

Sygdomme i glandulae parathyroideae

Hyperparathyroidisme

- Primær hyperparathyroidisme (PHPT) – hyperfunktion af glandulae parathyroideae ledsaget af hypercalcæmi
 - Sekundær hyperparathyroidisme (SHPT) – kan være sekundær til hypocalcæmi udløst af anden årsag
 - Tertiær hyperparathyroidisme (THPT) – på baggrund af en langvarig hypocalcæmisk stimulation af glandula parathyroideae, der har medført hyperplasi af kirtler og evt. adenomdannelse
- **Primær hyperparathyroidisme**
Erhvervet eller medfødt sygdom med hypercalcæmi pga. \uparrow sekretion af PTH

90 % af tilfældene skyldes sporadiske solitære adenomer (består af hovedceller). Der er fundet mutationer i multipel endokrin neoplasie MEN type 1 og 2A genet i hvert fjerde parathyroideaadenom. Der er desuden beskrevet inversion med aktivering af PRAD1/cyklin D1-onkogenet. Disse mutationer medfører en eksponentiel vækst af parathyroideacellerne med progredierende hypercalcæmi.

10 % af tilfælde skyldes hyperplasien af samtlige glandler pga. en multiklonal proces initieret af en ydre stimulus af cellernes vækst og hormonsekretion.

Parathyroideakarcinom udgør ca. 1 %. Den er oftest aktivt hormonproducerende, er generelt større end adenomer, påfaldende lobuleret og ofte adhærent til omgivelserne.

↑ PTH-sekretion udløser hypercalcæmi ved at stimulere den renale tubulære reabsorption af calcium, hæmmer reabsorption af fosfat (medfører hypofosfatæmi) og mobiliserer calcium over blod-knoglebarrieren. Den stimulerer den renale produktion af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, hvilket medfører ↑ intestinal absorption af calcium og hypercalcuri (= medfører nefrocalcinose og nyresten).

Symptomer:

- Ved marginal hypercalcæmi:
 - Lette neuromuskulære symptomer i form af ↑ træthed, let ↓ muskeltkraft, ↓ koncentrationsevne, ↓ hukommelse, tristhed og emotionelle forstyrrelser
- Ved udtalte hypercalcæmi:
 - De neuropsykiatriske symptomer i form af depression, hukommelsessvigt, konfusion, hallucinationer og paranoide tilstande
 - De muskulære symptomer i form af proximal myopati med ↓ kraft og evt. lette smerter
 - De gastrointestinale symptomer i form af abdominal dyspepsi og obstipation
 - De kardiovaskulære symptomer – skyldes formentligt elektrolytforstyrrelser, ↑ BT og aterosklerose
 - De renale symptomer i form af polyuri, nykturi og polydipsi. Nyresten (10-20 %)
 - De skeletale symptomer (sjældent) i form af knoglesmerter, knogledeformiteter og chondrocalcinose. ↓ BMD. ↑ Risiko for fraktur

Paraklinisk:

- ↑ S-Calcium
- ↑ P-PTH
- ↑ P-Basisk fosfatase
- Ekg-forandringer med forkortet QT-interval og breddeøget T-tak. Arytmier, blok og asystoli
- Radiologisk undersøgelse af nyrer: nyresten og nefrocalcinose
- DXA-scanning - ↓ Knoglemineralmængden (BMD) i hofteregionen og specielt i underarmen

Behandling:

- Kirurgisk behandling: Parathyroidektomi
 - Præoperativt D-vitamin og magnesium for at undgå postoperativ hypocalcæmi
- Follow up, hvis operationen fravælges med kontrol af BT, S-Calcium x 2-4/år. BMD hvert 2. år, evt. røntgentomografi af nyrer (nefrocalcinose). Behandling med cinacalcet (Mimpara ®)

- Medicinsk behandling ved let stabil hypercalcæmi:
 - Rigelig væskeindtagelse
 - Fysisk motion
 - Undgåelse af thiaziddiuretika og lithium
 - Calciumfattig kost
 - Cinacalcet (Mimpara®) ved manglende effekt af operativ behandling, ved recidiv og ved medicinsk kontraindikation mod operation.
Dosis: 30 mg x 1-2 dgl. ved primær hyperparathyroidisme og evt. stigende til 90 mg x 2-4 dgl. ved parathyroideakarcinom.
Cinacalcet sænker P-PTH og dermed P-Calcium ved at interagere med CaSR i glandulae parathyroideae og i nyrerne. Øger ikke BMD
 - Bifosfonater – syntetiske pyrofosfatanaloger, hvor den labile P-O-P struktur er erstattet af den stabile P-C-P struktur. De binder til knoglemineral og hæmmer osteoklastaktivitet, hvorved knogleomsætning mindskes og P-Calcium sænkes. Denne effekt er uafhængig af PTH niveauer.

Ved akut behandling af svær hypercalcæmi

- Tæt monitorering med ekg, væskekema, KAD m.m.
- Rehydrering ca. 3 L væske/dag + korrektion af elektrolytter
- Loop-diuretika f.eks. furosemid 20 mg iv pn ved tegn på væskeretention
- Cinacalcet (Miacalcic® 600 IE i 500 ml NaCl iv over 6 timer)
- Bifosfonater – zoledronsyre (Zometa® 4 mg iv) NB: skal først gives efter rehydrering
- Glukokortikoid – prednisolon 30-40 mg/dag ved mistanke om:
 - D-vitamin overdosering
 - Granulomatøs sygdom
 - Lymfom
 - Myelomatose

De nedsætter intestinal absorption og reabsorption i nyretubuli via nedregulering af vitamin D receptor. Virker bedst ved vitamin D forgiftning.

- **Sekundær hyperparathyroidisme**

En række tilstande med kompensatorisk ↑ PTH-sekretion og evt. hyperplasi af glandulae parathyroideae pga. hypocalcæmi udløst af anden sygdom eller tilstand eller ↓ perifer følsomhed for PTH. P-Calcium er ofte lav eller normal.

Årsager:

- Habituel ↓ calciumindtag
- D-vitamininsufficiens
- Adipositas – deponering og katabolisering af D-vitaminmetabolitter i fedtvæv
- ↓ Nyrefunktion
- Behandling med loop-diuretika – ↑ Renal calciumtab

- Bifosfonater – ↑ Calciumdeponering i knoglevæv
- Glukokortikoider – ↓ Intestinal calciumabsorption

Behandling er forskellig afhængig af sygdommen eller tilstanden:

- D-vitaminmangel behandles med et tilskud af D-vitamin og calcium
- ↓ Nyrefunktion - 1α -hydroxylerede metabolitter
- Cinacalcet (Mimpara®).

- **Tertiær hyperparathyroidisme**

Tilstande med vedvarende hypercalcæmisk hyperparathyroidisme udviklet på baggrund af en langvarig hypocalcæmisk stimulation af glandulae parathyroideae, der har medført hyperplasi af kirtlerne og evt. adenomdannelse.

Ses ved:

- Osteodystrofi
- Efter korrektion af kronisk svær vitamin D-mangel med osteomalaci
- Efter langvarig oral fosfatbehandling ved hypofosfatæmisk rachitis
- M.m.

Paraklinisk ændres ↓ P-Calcium til abnormt ↑ P-Calcium.

Tilstanden kræver ofte operation med subtotal fjernelse af glandelmassen.

Hypoparathyroidisme

↓ Biskjoldbruskkirtelfunktion.

Ætiologi:

- Postoperativ efter thyroidea- og parathyroideakirurgi
- Efter ekstensiv cancerkirurgi på halsen
- Infiltration (sarcoidose, tumorvæv)
- Metalaflejring (jern ved hæmokromatose, kobber ved Wilsons sygdom)
- Autoimmune processer
- Stråleskader
- Magnesiumdepletering – reversibelt
- Lever og nyresygdom
- ↓ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Ved DiGeorges syndrom – mikrodeletionen i kromosom 22 ved FISH-teknik

PTH-mangel medfører ↓ tærsklen for calcium i nyrer og over blod-knoglebarrieren. Samtidig ↑ den renale reabsorption af fosfat, ↓ dannelsen af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, og ↓ knogleomsætningen.

Symptomer:

- Neuromuskulær excitabilitet
 - Kramper
 - Trækninger
 - Muskelsvaghed
- Konfusion
- Paræsthesier

Objektiv:

- *Chvosteks tegn* – Trækninger i ansigtsmuskulatur efter perkussion af n. facialis
- *Trousseauus tegn* – carpal spasmer efter inflation af blodtryksmanchet over systolisk blodtryk i 2 minutter
- Papilødem
- Tør og skællende hud
- Skøre negle
- Groft hår
- Tynde øjenbrynene
- Sygdommen i barndommen → abnorm tandudvikling med manglende eruption, emaljehypoplasi
- Kardiale arytmier og hjerteinsufficiens

Paraklinisk:

- ↓ S-Calcium
- ↓ S-Magnesium
- ↑ eller normal P-Fosfat
- ↓ eller normal P-PTH
- Normal P-25OHD
- ↓ P-1,25(OH)₂D
- Arytmier og ekg-forandringer med forlænget QT- og ST-intervallet
- Radiologisk: ↑ trabekulær tæthed (osteosklerose) og fortykkede cortices (hyperostose)
- Intrakraniale forkalkninger i basalganglier, ekstrapyramidalt og i de små blodkars vægge, samt i sener og ledkapsler – pga. hyperfosfatæmi

Behandling:

- Akut hypocalcæmi:
 - Ved tetani gives 10-20 ml inj. Calcium Sandoz® eller 5-10 ml inj. calciumklorid iv over 3-5 min. derefter p.o. tilskud på 1-3 g/dag af elementært calcium fordelt på 3-4 doser.
- Kronisk hypocalcæmi:
 - Oralt calcium kombineret med 1α-hydroxylerede D-vitaminmetabolitter

Sygdomme i den calciumsensitive receptor

Familiær Hypocalcurisk Hypercalcæmi (FHH)

Autosomal dominant arvelig sygdom med livslang symptomfattig ækvilibriumhypercalcæmi og hypocalcuri.

Sygdommen skyldes mutationer i CaSR-genet (3q13.3-q21) i bl.a. parathyroideaceller og nyretubuli. Mutationerne medfører at Ca^{2+} og Mg^{2+} fejlagtigt registreres for \downarrow i glandulæ parathyroideae, hvilket fører til en kompensatorisk let stigning i PTH. Samtidig har nyretubuli \downarrow følsomhed for Ca^{2+} og Mg^{2+} , hvilket medfører en \uparrow tubulær reabsorption.

Diagnosen stilles ved:

- Let til moderat hypercalcæmi, PTH normal/høj
- dU-calcium/creatinin ratio $< 0,01$
- Familiescreening

Sygdommen er godartet. Der er ingen behandlingsmuligheder, men det er vigtigt at stille diagnosen for at undgå unødvendig halseksploration. CAVE operation for hyperparathyreoidisme

Lithium

Lithium virker calcilytisk på CaSR og stimulerer PTH-sekretionen og celleproliferation samt den renale tubulære reabsorption af calcium. Hovedparten af disse patienter (70 %) har parathyroideaadenomer, medens resten af hyperplasi.

Behandlingen er seponering af lithium

Autosomal dominant hypocalcæmi

Autosomal dominant arvelig sygdom med livslang let til moderat oligo- eller asymptomatisk ækvilibriumhypocalcæmi.

Mutationer i CaSR-genet medfører at P- Ca^{2+} og Mg^{2+} registreres fejlagtigt \uparrow i glandulæ parathyroideae og nyretubuli, hvilket medfører nedregulation af PTH-sekretionen og \downarrow tubulær reabsorption af calcium og magnesium. Det giver \downarrow calcium, \downarrow magnesium og \uparrow fosfat.

Sygdommen er godartet. Thiazidbehandling kan hæmme den renale calciumudskillelse og \uparrow P-Calcium lidt.

Arsager til hypocalcæmi

- Hypoparathyroidisme
- Pseudohypoparathyroidisme
- Autosomal dominant hypocalcæmi (ADH)
- D-vitamin mangel
- Renal osteodystrofi
- Malign lidelse – metastaserende prostatacancer, lunge- og brystcancer
- Bivirkning til medikamentel behandling – bifosfonater, calcitonin, galliumnitrat, cisplatin, asparaginase, cytosin, arabinosin,

doxorubicin, pentamidin, foscarnet og fosfat

Arsager til hypercalcæmi

- Primær hyperparathyroidisme
- Tertiær hyperparathyroidisme
- Familiær hypocalcurisk hypercalcæmi (FHH)
- Maligne sygdomme – produktion af PTHrP i solide tumorer uden metastaser
- Hæmatologiske lidelser f.eks. myelomatose
- Knoglemetastaser
- Forgiftning af A- og D-vitamin
- Sarcoidose og andre granulomatøse sygdomme
- Lymfomer med ekstrarenal produktion af 1,25(OH)₂D
- Immobilisation

Behandling:

- Rigelig væske
- Loop-diuretika
- Seponering af thiaziddiuretika, lithium, D- og A-vitamin
- Bifosfonater – pamidronat og zoledronat. Effektiv ved ↑ osteoklastisk knogleresorption (knoglemetastaser, immobilisation, hyperthyroidisme). Dosis for pamidronat efter P-Calcium og giver over 4 timer:
 - P-Calcium < 3,0 mmol/l – 15-30 mg
 - P-Calcium 3,0-3,5 mmol/l – 30-60 mg
 - P-Calcium 3,5-4,0 mmol/l – 60-90 mg
 - P-Calcium > 4,0 mmol/l – 90 mg
- Calcitonin – hæmmer den osteoklastiske aktivitet og påvirker de 2 systemer i knogle og nyrer. Virker diuretisk og ↑ tendensen til hypokalæmi, hypofosfatæmi og hypomagnesiæmi. De hyppigste bivirkninger er flushing, kvalme og opkastning samt allergiske reaktioner
- Glukokortikoider – 40-60 mg prednison p.o. eller 100-300 mg hydrokortison iv. Bedst ved D-vitaminforgiftning og ved ↑ endogen produktion af 1,25(OH)₂D, ved granulomatøse sygdomme og lymfomer. Nedregulerer D-vitaminreceptoren, hvorved den intestinale calciumabsorption og den tubulære reabsorption af calcium reduceres. Hæmmer dannelsen af osteoklastaktiverende cytokiner og PTHrP i malignt væv
- Cinacalcet – sænker P-PTH og dermed P-Calcium ved at interagere med den calcium-sensitive receptor (CaSR) i glandulae parathyroideae og i nyrerne. Øger ikke BMD

Forstyrrelser i P-Fosfat

Hypofosfatæmi

↓ Koncentration af fosfat i plasma.

Den kan skyldes 3 ting:

- Akut redistribuering – ved insulinbehandling og insulin-glukose behandling af hyperkalæmi. Iv ernæring med glukose, fruktose, laktat og aminosyrer. Ved osteoklastiske metastaser og ved "hungry bone syndromet" efter parathyroidektomi
- ↓ Intestinal absorption – ↓ kostfosfat, D-vitaminmangel og malabsorption. Sekundær hyperparathyroidisme, ↑ gastrointestinalt tab
- ↑ Renalt tab – renale tubulære reabsorptionsdefekter

Symptomer:

- Hæmolyse
- Vævshypoxi
- Trombocytopeni
- Blødning
- Myopati
- Respirationsinsufficiens
- Rabdomyolyse
- Kardiomyopati
- Hypotoni
- Kongestivt hjertesvigt
- Anorexi
- Konfusion
- Kramper
- Paræstesier
- Coma

Behandlingen består i at eliminere de udløsende faktorer eller behandle dem. Der gives protein- og fosfat-rig kost. Ved sværere hypofosfatæmi eller manglende oral fødeindtagelse kan gives 0,5-1,0 mmol fosfat/kg over 6-8 timer i form af opløsning af dinatriumfosfat 81 mmol/l og monokaliumfosfat 19 mmol/l eller oralt behandling i form af tabletter indeholdende 300 mg dinatriumfosfat og 200 mg monokaliumfosfat i en dosis på 2-4 tbl. x 3 dgl.

Hyperfosfatæmi

↑ Koncentration af fosfat i plasma.

Den hyppigste årsag er:

- Akut redistribuering – ses ved akut respiratorisk og metabolisk acidose. Udbredte bløddelslæsioner, rabdomyolyse, forbrændinger, udbredt infarcering og tumorhenfald betinget af kemoterapi ved lymfomer, ALL, småcellet bronchogent karcinom og metastaserende mammacancer
- ↑ Intestinal absorption – behandling med D-vitaminmetabolitter og ↑ endogen D-vitaminproduktion
- ↓ Nyrefunktion – den hyppigste årsag. Ved hypo- og pseudohypoparathyroidisme og akromegali

Symptomer:

- Kardial påvirkning med hypotension
- Paræstesier og tetani (hypocalcæmiske symptomer)
- Polyuri, tørst og træthed (hypocalcæmiske symptomer)

Behandling: udløsende faktorer elimineres eller behandles:

- Volumenekspansion med iv. isoton NaCl ved intakt nyrefunktion
- Glukose-insulin drop ved ↓ nyrefunktion, hvor fosfat forskydes

- Peritoneal- eller hæmodialyse
- Fosfat-fattig kost
- Calciumsalte og orale fosfatbindere

Forstyrrelser i P-Magnesium

Hypomagnesiæmi

↓ Koncentration af magnesium i plasmaet.

Den kan skyldes:

- Akut redistribuering – fra ekstra- til intracellulærfasen ses ved akut respiratorisk baseose, korrektion af acidose, insulinadministration og katekolaminoverskud. Magnesiumdeponering ved "hungry bone" efter parathyroidektomi og ved osteosklerotiske metastaser
- ↓ Intestinal absorption – proteinmalnutrition, oxalatfattig kost, iv behandling med magnesiumfrie væsker og total parenteral ernæring. ↑ tab ved gastrointestinale problemer i form af ↑ forbrug af laksantia, kronisk diare m.m.
- ↑ Renalt tab – kongenitte tubulære reabsorptionsdefekter, sekundært til hypercalcæmi, hypoparathyroidisme, primær og sekundær hyperaldosteronisme, hyperthyroidisme, nyretransplantation, akut tubulointestitiel nefropati (ATIN) og ved volumenekspansion. Ses ved behandling med calcitonin, aminoglykosider, amphotericin B, cisplatin, ciclosporin, foscarnet, pentamidin samt loop- og thiaziddiuretika.

Behandlingen består i at udløsende faktorer elimineres eller behandles. Der gives magnesiumrig kost. Medicinsk behandling består i magnesiumoxid 500 mg x 2-4 eller Mablet® 350 mg x 2-3 dgl. Bivirkning: ofte diare. Ved svære tilfælde magnesiumsulfat 0,5 mmol/kg i 1000 ml isoton glukose iv over 6 timer.

Hypermagnesiæmi

↑ Koncentration af magnesium i plasmaet.

Den kan skyldes:

- Akut redistribuering – ses ved acidose
- ↑ Intestinalt absorption – oralt indtag af magnesiumholdige præparater
- ↓ Renal ekskretion – ↓ nyrefunktion, ekstracellulær volumendepletering, hypocalcæmi, lithiumbehandling og spironolaktonbehandling.

Behandlingen består at udløsende faktorer elimineres eller behandles. Ved svær hypermagnesiæmi gives iv calcium, der medfører et forbigående ↓ i P-Magnesium. Ved nyreinsufficiens fjernes magnesiumoverskud ved peritoneal- eller hæmodialyse.

D-vitaminmangel, rachitis og osteomalaci

D-vitaminmangel

↓ P-25OHD evt. ledsaget af ↑ PTH.

- Værdier < 50 nmol/l betegnes D-vitamininsufficiens – ↑ risiko for osteoporose
- Værdier fra 12-25 nmol/l betegnes D-vitaminmangel (deficiens) – ↑ risiko for osteoporose evt. ledsaget af proximal myopati
- Værdier < 12 nmol/l svær D-vitaminmangel – ofte associeret med proksimal myopati og knoglesygdom (osteomalaci, rachitis og sekundær hyperparatyreoidisme)

Årsager:

- ↓ Indtagelse af D-vitamin
- ↓ Absorption
- ↓ Soleksposition
- Mørk hud
- Tildækket hud
- Lever- og nyresygdom
- Medikamenter

Der undersøges følgende:

- S-25OHD
- S-Calcium
- S-Fosfat
- S-PTH
- S-Basisk fosfatase
- S-Magnesium
- S-Creatinin

Behandling:

- Alvorlig /moderat mangel eller symptomer: D-vitamin bolus 140.000–200.000 IE engangsdosis
- Let mangel: Voksne ~ 2000–4000 IE/dag. Vedligeholdelse: P.o. vitamin 1520 IE + Unikalk Forte
- Ved malabsorption: D-vitamin injektioner

Behandlingsmålet er 25OHD omkring 80-100 nmol/l med normal P-Calcium og P-PTH

Rachitis og osteomalaci

D-vitaminrelateret skeletsygdom er karakteriseret ved umineraliseret knogle (osteoid) pga. mineralisationshæmning. Sygdommen kaldes *rachitis*, hvis skelettet fortsat er i vækst, og *osteomalaci*, hvis epifyseskiverne er lukkede.

D-vitaminmangel medfører ↓ intestinal absorption af calcium, og i mindre grad af magnesium og fosfat. Pga. calcium- og D-vitaminmangel udvikles en sekundær hyperparathyroidisme. D-vitaminmanglen hæmmer knoglernes mineraliseringsprocesser ved at begrænse tilbuddet af calcium og fosfat til mineraliseringsfronten. ↑ knogleomsætningen pga. sekundær hyperparathyroidisme kan i lettere tilfælde medføre et

accelereret knogletab og sekundær osteoporose, medens mineraliseringsdefekten kan medføre manifest osteomalaci med akkumulation af tykke bræmmer af uforkalket osteoid. D-vitaminmanglen medfører desuden en proksimal myopati.

Symptomer ved rachitis:

- Tetani
- Hypotoni
- ↓ Motorisk udvikling
- Væksthæmning
- Tiltagende krumning af de vægtbærende knogler i underekstremiteterne

Symptomer ved osteomalaci:

- Knoglesmerter
- Ømhed ved kompression af thorax eller bækken
- Proksimal myopati med gangbesvær
- Akroparæstesier
- Tetani
- Positiv Chvosteks og Trousseau's tegn
- ↑ Forekomst af frakturer

Paraklinisk:

- ↓ P-Calcium
- ↓ P-Fosfat
- ↑ P-PTH
- ↑ P-Basisk fosfatase
- ↓ P-25OHD
- ↓ BMD

Der er ikke etableret fastlagte behandlingsregimer. Behandlingsmålet er symptomfrihed med normocalcæmi, P-25OHD omkring 80-100 nmol/l og normale plasmakoncentrationer af basisk fosfatase og PTH.

Ved symptomatisk nutritionel osteomalaci eller myopati: inj. Ergocalciferoli 7500 µg i.m. efterfulgt af 40-60 µg D-vitamin p.o. dgl. kombineret med 1-2 g calcium. Ved ↓ compliance eller malabsorption inj. Ergocalciferoli 7500 µg i.m. efterfulgt af 2500 µg i.m. x 1 om ugen i 6 uger, herefter 1 x månedligt til opdeling og ledsaget af 1-2 g p.o. calcium med D-vitamin. Ved fortsat malabsorption inj. Ergocalceferoli 2500 µg i.m. hver 2-3 måned.

Renal osteodystrofi

Denne sygdom optræder hos patienter med ↓ nyrefunktion og omfatter forstyrrelser i:

- P-Calcium, P-Fosfat, P-PTH, P-D-vitamin
- Knoglevævets omsætning, mineralisering, volumen, længdevækst eller styrke

- Vaskulære eller bløddelsforkalkninger

Følgende er karakteristisk for sygdommen:

- Aftagende nyrefunktion (GFR < 50-60 ml/min) medfører fosfatretention med begyndende hyperfosfatæmi
- Hyperfosfatæmien anses for at være den vigtigste årsag til bløddelsforkalkninger (blodkar, koronarkar, myocardium og hjerteklapper)
- Den dårlige nyrefunktion medfører ↓ syntese af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- ↑ P-FGF-23, som synes at bidrage til yderligere suppression af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -syntesen
- ↓ Intestinal calciumabsorption og hypocalcæmi, der stimulerer PTH-sekretion (sekundær hyperparathyroidisme)
- Hyperplasi af glandulae parathyroideae → tertiær hyperparathyroidisme hvor PTH-sekretionen er autonom og medfører hypercalcæmi
- Udtalt hyperparathyroidisme medfører hyperparathyroid osteodystrofi med ↑ knogleomsætning med ↑ P-Basisk fosfatase

Renal osteodystrofi er karakteriseret ved histologisk undersøgelse af knoglebiopsier, idet knoglevævet karakteriseres mht. A) turnover, B) mineralisation og C) volumen.

Symptomer:

- Børn:
 - Vækstretardering – betinges af malnutrition, anæmi, metabolisk acidose, væksthormonresistens, abnorm IGF-metabolisme, reduceret gonadotropinsekretion og deraf følgende hypogonadisme eller forsinket pubertet
- Voksne:
 - Kun vage symptomer

Paraklinisk:

- ↑ P-PTH
- ↓ P-Calcium
- ↑ P-Fosfat
- ↑ P-Basisk fosfatase
- ↓ P- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

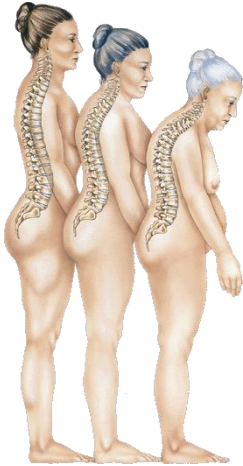
Behandlingens formål er at reducere fosfatretention (fosfatbinder f.eks. calciumkarbonat eller ionbytteren sevelamer), øge calciumtilskuddet, behandle med 1α -hydroxylerede D-vitaminer (Etalpa®) eller cinacalcet (Mimpara®).

Ved tertiær hyperparathyroidisme kan det være nødvendigt at reducere massen af parathyroideavæv ved subtotal parathyroidektomi.

Tilstande med nedsat BMD og ↑ brudrisiko

Osteoporose

Osteoporose er en tilstand med ↓ knoglemasse og forringet knoglestruktur i en sådan grad, at knoglernes styrke er forringet og personen har ↑ risiko for fraktur ved beskedne belastninger



Knoglebrud ved osteoporose rammer typisk lårbenshalsen, den distale underarm (Colles fraktur) og ryghvirvlerne, men kan også ramme den proximale humerusende, bækkenet og fodledsregionen.

WHO foreslår at osteoporose defineres alene ud fra den absolutte knoglemineraltæthed (BMD) målt ved osteodensitometri (DXA) og udtrykt som T-score. Graden af ↓ mineraltæthed opdeles i:

- Osteopeni, hvor T-score ligger mellem -1 og -2,5
- Osteoporose, hvor T-score er < -2,5

Osteoporose kan inddeles i:

- Primær osteoporose – ingen kendt udløsende medicinsk årsag (ud over aldring og postmenopause)
- Sekundær osteoporose – en kendt udløsende årsag f.eks. tidligere/nuværende sygdom eller behandling

Disponerende faktorer er:

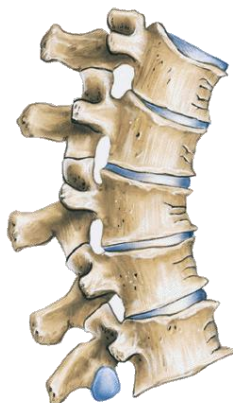
- Familiær disposition til osteoporose – drejer sig om D-vitaminreceptor (VDR), østrogenreceptor α , kollagen type $\text{I}\alpha 1$ ($\text{COLL}\alpha 1$), interleukin-1 receptorantagonist (IL-1ra), interleukin 6 (IL-6), transforming growth factor β (TGF- β) og apolipoprotein E (ApoE)
- Køn (kvinde)
- Tidlig menopause (< 45 år) – østrogen hæmmer osteoklast aktiviteten og dermed knogleresorptionen
- Hypogonadisme (begge køn)
- ↓ Legemsvægt (BMI < 19)
- Tobaksrygning
- Fysisk inaktivitet
- Excessiv fysisk aktivitet (elite idræt) kombineret med ↓ legemsvægt
- Tidligere fraktur
- ↑ Alkoholindtag
- ↓ Indtag af calcium eller D-vitamin
- Manglende solesponering
- Tyreotoksikose
- Glukokortikoidbehandling – hæmmer den intestinale absorption af calcium og ↑ den cellulære følsomhed for PTH, ↓ osteoblastfunktion og hæmmer produktion af gonadotropiner, østrogener og androgener. Frakturrisikoen stiger ved doser over ca. 2,5 mg prednisolon/dag.
- Faldtendens

Sygdomme og medicin der medfører ↑ risiko:

- Hyperthyroidisme
- Svigtende nyrefunktion
- Langvarigt sengeleje eller inaktivitet
- Anoreksi eller tarmsygdomme
- Leddegigt, andre kroniske reumatologiske sygdomme
- Østrogenmangel og testosteronmangel
- Behandling med antiøstrogen og aromatasehæmmere (behandling mod brystkræft)
- Væksthormonmangel hos børn
- Reumatoid arthrit
- Anorexia nervosa

Kendetegn ved osteoporose:

- ↓ Thorakalkyfose
- Længerevarende rygsmerter – evt. ledsaget af spasme og ømhed af den paravertebrale muskulatur
- Fejlstilling
- Tiltagende højdereduktion – efter 10-12 cm vil tilstanden sædvanligvis stabilisere sig
- ↑ Abdominalomfang



- ↓ Costa-crista afstand
- Perkussionsømhed over processus spinosus af de afficerede hvirvelcorpora – tyder på frisk fraktur
- Fraktur af
 - Håndled
 - Ryghvirvler
 - Hofte (lårbenshals)
 - Skulder, bækkenskål og fodled
- Mange patienter er uden disse kendetegn

Frakturtilbøjeligheden kan medføre betydelig invaliditet pga. smerter, muskelatrofi og generel immobilisering sekundært til frakturerne. Tidligt forekommer underarmsfrakturer. Fra 50-60-årsalderen begynder osteoporose at give sig til kende. Der opstår sammenfald af vertebrae i columna thoracolumbalis. Der kan indtræde blivende forandringer i form af tab af legemshøjde, ↑ krumning af rygsøjlen, sammenpresning af viscera i thorax og abdomen. Collum femoris-frakturer er hyppige efter 75-årsalderen og resulterer i død hos ca. 20 % af patienterne.

Diagnosen osteoporose stilles på følgende måder:

- Lavenergi-brud i columna eller hoftenært
- ↓ Knoglemineralindhold (DXA) – T-score er < - 2,5 i columna eller hofteregionen
- Røntgen undersøgelse:
 - Kan IKKE måle knoglemassen

- Identifikation af vertebrale frakturer:
 - 20 % reduktion af hvirvel højde i forhold til bagkant eller nabohvirvel
 - Værdifuld ved udredning af rygsmerter

Behandling:

- Livsstilsændringer – motion og sufficient ernæring. Tobaksophør
- Antiresorptiv behandling:
 - Tilskud af D-vitamin 20 µg (800 IE) og calcium 800-1000 mg dgl. Forebyggende D-vitamin 10 µg og calcium 500-1000 mg dgl.
 - Bivirkning: forstoppelse og evt. let hypercalcæmi
 - Bifosfonater – alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat og zoledronat markedsført
 - Binder sig til hydroxyapatit og hæmmer osteoklasternes resorption. ↑ BMD
 - Præparater skal tages ½-1 time før morgenmad for bedre absorption. De skal tages stående og med glas vand for at undgå oesophagusirritation
 - Alendronat, risedronat og zoledronat forebygger både vertebrale og non-vertebrale brud
 - Etidronat og ibandronat forebygger kun vertebrale brud, ikke non-vertebrale brud
 - Bonviva (ibandronat) 150 mg: 1 tbl./måned eller som indsprøjtning x 1 hver 3. måned
 - Didronate (Etidronat) 200 mg: 2 tbl. om morgen i 14 dage hver 3. måned
 - Fosamax (Alendronat) 10 mg eller 70 mg eller Fosavance 70 mg + 2800 IE D-vitamin: 1 tbl. dgl. eller ugentligt. Bivirkninger: kvalme, opkastninger, mavesmerter, ledsmerter
 - Optinate (Risedronat) 5 eller 35 mg: 1 tbl. dgl eller ugentligt. Bivirkninger: kvalme, opkastninger, mavesmerter, ledsmerter
 - Aclasta (Zoledronat) 5 mg x 1/år. Bivirkninger: influenzalignende symptomer, ledsmerter og feber
 - Bivirkninger: ukarakteristisk dyspepsi, muskuloskeletale smerter og allergiske reaktioner
 - Kontraindikation: hypocalcæmi, osteomalaci og ↓ nyrefunktion
 - Østrogener – alene eller sammen med gestagen
 - Effekter: hæmmer de knoglenedbrydende celler og ↑ BMD og ↓ risiko for fraktur. Fjerner overgangsalder-symptomer: hedeture og svedtendens
 - Bivirkninger: brystspænding, menstruationsblødning (nogle), DVT (sjælden), ↑ risiko for brystkræft, blodprop i hjerte og hjerne. Bruges derfor ikke som forebyggende
 - Selektive østrogenreceptor-modulatorer (SERM) – kun Evista (raloxifen) markedsført
 - Modificeret østrogen, der virker agonistisk på visse østrogenreceptorer og antagonistisk på andre. f.eks. raloxifen (dosis: 60 mg/dag) virker agonistisk på skelettet (reducerer risiko for vertebrale brud) og antagonistisk på brystvæv
 - Bivirkninger: hedeture, lægkrampe, DVT og cerebral trombose (meget sjældent). Tidligere tromboembolisk sygdom er kontraindikation
 - 1α-hydroxylerede vitamin D-metabolitter – Etalpa®
 - Virker antiresorptivt ved at supprimere PTH-sekretionen. ↑ BMD og ↓ frakturforekomst

- Calcitonin – Miacalcic® Nasal
 - ↓ Knogleresorptionen og knogleomsætningen. Bruges sjældent
 - Bivirkninger: flushing og lokale næsegener
- Parathyroideahormon – 1-34 PTH og 1-84 PTH
 - Gives som dgl. subkutane injektioner
 - Påvirker osteoblasterne, der herefter aktiverer osteoklasterne. Der opnås en anabol effekt i modsætning til den katabole effekt af kontinuerlig sekretion som ved primær hyperparathyroidisme. ↑ BMD. Påvist fald i vertebrale og non-vertebrale brud
 - Ulemper: dyr behandling og patienten skal lære at give sig selv injektioner med mindre der er hjemmesygeplejerske
 - Kontraindikation: hypercalcæmi, åbenstående epifyselinier, tidligere strålebehandling
 - Bivirkning: kvalme, lægkrampe og hypercalcæmi
- Strontium – strontium ranelat markedsført
 - Gives som pulver i en dosis på 2 g/dag, tages fastende om aften for at modvirke diare og bedre absorption
 - ↑ BMD og ↓ vertebrale og non-vertebrale frakturer. Hæmmer osteoklasterne og ↑ dermed knoglemassen og ↓ risiko for brud.
 - Bivirkning: diare, kvalme, hovedpine, DVT og hududslæt (sjældent)
- Smertebehandling efter frakturer – morfin, paracetamol, NSAID
- Fysio- og ergoterapi
- Forebyggelse af fald – risikoen for fald er associeret til sociale forhold, familiær disposition, helbredsstatus, kostforhold, medicinsk behandling, ↓ mobilitet, boligindretningen og u hensigtsmæssigt fodtøj. Hoftebeskytter kan modvirke brudet.
- Over 90 % af tilfældene er sammensætning af medicin:
 - Alendronat ugetablet eller Zoledronsyre iv årligt
 - Calcium 800 mg og 20 µg D-vitamin f.eks. Unifalk Forte 1x2
- Ved svær osteoporose dvs. sammenfald i columna:
 - Rekombinant PTH (1-34 (Forsteo) eller 1-84 (Preotact)) s.c. dgl. i 1½-2 år
 - Calcium 800 mg og 20 µg D-vitamin f.eks. Unifalk Forte 1x2
 - DXA-scanning kontrol efter 2 år
 - Compliance er vigtigt!

Der ydes efter ansøgning individuelt tilskud til SERM, bifosfonater eller strontium efter følgende kriterier:

- Patienter med lavenergifrakturer i columna (> 20 % sammenfald) eller hofte (frakturer opstået ved dagligdags aktiviteter)
- Patienter med ↓ knoglemængde i columna lumbalis og/eller hofte (T-score < -2,5) samt mindst en klinisk risikofaktor
- Patienter i planlagt eller aktuel p.o. steroidbehandling svarende til > 5 mg/dag prednisolon i > 3 mdr/år (450 mg prednisolon-ækvivalenter/år) og med T-score < -1
- Patienter med T-score < -4

Der ydes tilskud til PTH efter følgende kriterier:

- Minimum en svær vertebral fraktur (> 25 % sammenfald) eller hoftefraktur opstået ved dagligdags aktiviteter og T-score < -3
- Mindst 2 svære vertebrale frakturer (> 25 % sammenfald)
- Patienten skal være postmenopausal eller hos mænd > 40 år gammel. Frakturen må ikke være > 3 år gammel

Osteogenesis imperfecta

Medfødt knogleskørhed. Det drejer sig om en lidelse med ↓ mængde af type I kollagen, ↓ knoglestyrke, knogledeformiteter og lavenergifrakturer.

Sygdommen er karakteriseret ved molekulære defekter i de gener, der koder pro- α -1 (COL1A1-genet) og pro- α -2 kæderne (COL1A2-genet) i prokollagen type I.

Histologisk ses osteopeni med tynde trabekler og cortices. Der er tætliggende osteocytlakuner.

Symptomer:

- Gentagne frakturer i columna og de lange rørknogler med tiltagende deformiteter
- Hypermobilitet i leddene
- Reduceret legemshøjde
- Stort hovedet i forhold til kroppen

Der er ingen kurativ behandling. Bisfosfonatbehandling ↑ knoglemassen og reducerer antallet af frakturer hos børn uden at give anledning til væksthæmning eller ↓ frakturheling. Ortopædkirurgisk assistance og rehabilitering er ofte nødvendig.

.....