

2015

Thyreoidesygdomme

Asma Bashir, læge

www.asmabashir.com

PENSUM

[BASISBOG I MEDICIN & KIRURGI KAPITEL 13: ENDOKRINE SYGDOMME](#)

[MEDICINSK KOMPENDIUM KAPITEL 54: GLANDULA THYREOIDEAS SYGDOMME](#)

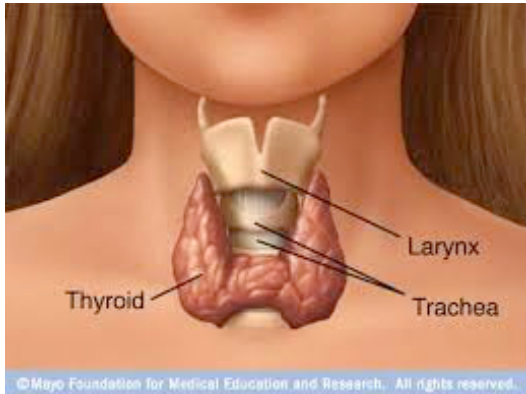
[MEDICINSK KOMPENDIUM KAPITEL 55 :CALCIUMMETABOLISKE SYGDOMME OG FORSTYRRELSER I FOSFAT- OG MAGNESIUMSTOFSKIFTET](#)

[KLINISK PATOLOGI KAPITEL 10: ENDOKRINE SYGDOMME](#)

[SLIDES FRA HOLDTIMER OG FORELÆSNINGER](#)

[GAMLE EKSAMENSÆTS](#)

GLANDULA THYREOIDEAS ANATOMI OG FYSIOLOGI



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

Glandula thyroidea ligger i halsroden på hver side af den nederste del af larunx og den øverste del af trachea og består af 2 sidelapper lobus dexter og lobus sinister, der forbindes af en snæver bro, isthmus, som ligger foran trachea mellem

cartilago cricoidea og manubrium sterni. Hver sidelap er ca. 5 cm høj og ca. halv så tyk og bred. Kirtlens farve er rødbrun og konsistensen er blød. Nogle glandula thyroidea kan have lobus pyramidalis cranielt fra isthmus.

Glandula thyroidea har 2-laget bindevævs-kapsel. Den er yderst omgivet af et tyndt bindevævslag (en del af halsens visceralfascie). Denne adskilles af løst bindevæv med indeholdende kar og glandula parathyroidea fra et lag tæt bindevæv der hænger fast sammen med kirtelvævet og danner en egentlig fibrøs kapsel. Bindevævs-kapsel er med septa og deler glandula i lobuli.

Mikroskopisk er den opbygget af follikelceller, adskilt af sparsomt interfollikulært bindevæv. Folliklerne er den strukturelle og funktionelle enhed og udgøres af et etlaget kubisk epithel. De er omgivet af basalmembranen og det interstitielle bindevæv danner et retikulært net omkring denne. Når glandula er i inaktiv form, er folliklerne næsten pladeformede. I follikulære cellernes lumen syntetiserer og secernerer thyroideahormonerne, thyroxin T_4 og trijodtyronin T_3 , hvor der findes sekretionsprodukt kolloid. Omkring follikulære strukturer ses spredte parafollikulære C-celler, der producerer calcitonin.

Glandula thyroidea funktion er at secernerer jodholdige hormoner T_3 og T_4 , 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 -cotransporter i basolateralmembranen. De optagne jodidioner undergår først en oxidation, katalyseret af thyroid-peroxidase inden indbygges i thyroglobulinet i den perifere del af follikellumen. Der indbygges 2 tyrosin molekyler i thyroglobulin også vha. thyroid-peroxidase. Thyroideahormoner forbliver inkative 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 thyroideastimulerende hormon, 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 høj 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 . 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.

Thyroideahormonerne har ikke egentlige målorganer, men de indvirker på en lang række enzymesystemer. En af de vigtige funktioner er indvirkningen på stofskifteprocesserne. Her 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. T_3 binder sig til thyroidhormon-receptor, der binder sig til RXR og fremmer gentranskription.

Såvel T_3 som T_4 hæmmer syntese og sekretion af TSH fra thyrotrope celler i adenohipofysen (feedback regulation). Sekretionen af T_4 og T_3 hæmmes af jodid og lithium. Somatostatin og dopamin er hæmmere af TSH.

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.

Thyroideahormonernes virkning på organismen er som nævnt at forøge stofskiftet i næsten alle væv og organer som følge af stimulation af iltforbruget i næsten alle legemets celler. Iltforbruget i næsten alle legemets celler.

Thyroideahormonerne har også betydning for det sympatiske nervesystems virkning. Man mener, at hormonerne øger mængden af receptorer for noradrenalin/adrenalin. Desuden øger thyroideahormonerne impulsledningshastigheden i nervesystemet.

UNDERSØGELSE VED UDREDNING AF THYREOIDEASYGDOMME

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 undersøgelse:

- Blodprøver:
 - S-TSH – en meget sensitiv parameter for ændringer i thyroideafunktionen
 - S-T₃ – en mere sensitiv markør for hyperthyroidisme
 - S-T₄ – hypo- eller hyperthyroidisme men er en mere sensitiv markør for hypothyroidisme
 - Antistoffer – mod thyroideaperoxidase (TPO) og antistoffer mod thyroglobulin. Høj 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. Høje værdier hos gravide indikerer risiko for hyperthyroidisme hos den nyfødte
- Billeddiagnostik:
 - Thyroideascintigrafi – intravenøs injektion af sporstof = tracer (^{99m}TcO₄⁻ pertechnetat). Giver et billede af aktivitetsfordelingen i glandula thyroidea og et semikvantitativt mål af follikelcellernes evne til at optage jod. Anvendes ved mistanke om maligne neoplasma og ved klassifikation af patienter med hyperthyroidisme.
 - Ultralydsundersøgelse – hurtig metode til at se om strukturen i glandlen er ansartet. Velegnet til at skelne splide kolde knuder fra cyster. Vejledende ved finnålsaspiration med cytologisk undersøgelse.
 - Røntgenundersøgelse – giver information om graden af tracheal deviation og kompression
 - CT/MR-skanning – giver information om graden af tracheal deviation og kompression
 - PET-skanning – identifikation af thyroideacancer

HYPERTHYROIDISME

TYREOTOKSIKOSE

Tilstanden er betinget af overproduktion af thyreoideahormoner T₃ og T₄.

Incidensen er 4-5000 tilfælde/år i DK. Kvinde-mand ratio er 5:1.

Livstidsrisiko for udvikling af tyreotoksikose er 10,5% for kvinder og 2,4% for mænd.

Symptomer:

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

Paraklinik:

- Lav S-TSH
- Høje S- T₃ og S-T₄

Der er flere undergrupper, som beskrives følgende.

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 immunglobuliner (thyroidea stimulerende immunglobuliner, TSI), der binder sig til TSH-receptoren og stimulerer follikelcellerne til øget hormonsyntese og sekretion. Hos de fleste patienter tiltager thyroidea i størrelse. Derudover kan patienterne have antistoffer, som blokerer TSH-receptoren uden at stimulere. Den stimulerende thyroidea syntetiserer relativt mere T₃ i forhold til T₄ end den normale kirtel, og der foregår i thyroidea en øget dejodering af T₄ til T₃. Dette medfører en relativt høj T₃ sekretion og dermed høj S-T₃.

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.

Objektivt ser patienten sådan ud: en yngre til midalderende kvinde, rystende, svedende, takykard med tydelig diffus struma og øjenforandringer. Omkring 50% har øjenforandringer, 15-20% med svære øjenforandringer.

Graves' orbitopati opstår hos 5-10% af patienter med graves' sygdom. CT- og MR-skanning af orbita viser øget volumen af såvel de afficerede øjenmuskler som bindevæv og fedtvæv. Noget af volumen-forøgelsen skyldes højt 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 øjenspalte med nedsat 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 orbitopati responderer dårligere på behandling hos patienter der ryger.

Paraklinik:

- Høj T_3 > høj T_4
- Lav S-TSH
- Antistoffer mod TSH-receptorer
- 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 hormonepot 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 høje 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. tablet 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 recurrensparese.
Patienter med svær autoimmun stimulation af kirtlen kan af og til være vanskelige at gøre euthyroid før operation. Tilstanden kan ofte bringes under kontrol ved behandling med tablet propylthiouracil 400 mg x 4, tablet kaliumklorid 100 mg x 3 dgl. 10 dage før operationen. Om nødvendigt suppleres med β-blokkere f.eks. propranolol 400 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. Ophør af rygning.
Iv. prednisolon og strålebehandling ved svære tilfælde.

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-årsalderen.

Tilstanden skyldes autonome områder i glandula thyroidea, der gradvist overtager hormonproduktionen, mens S-TSH er lav, og den normale 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 høj jodindtagelse kan forværre hyperthyroidismen.

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

Oftentimes 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 lavere 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-receptorgenet 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 thyroiditis – en akut sjældent forekommende bakteriel infektion af thyroidea
- Subakut thyroiditis – kan give både hyper- og hypothyroidisme. Der skelnes mellem:
 - Den klassiske subakutte granulomatøse thyroiditis – smertefuld virusinfektion med tendens til forbigående hyper- (initial) og hypothyroidisme (senere) og høje SR og CRP. Der er feber, sløvhed, 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 follikelepitel 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 af følgende:

- Akut hyperthyroid fase 3-6 uger
- Euthyroid interval 1-3 uger
- Hypothyroid fase 2-10 uger
- Fuld restitution

De 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 thyroidit, men uden smerter og uden ændringer i CRP, ses overvejende med debut 3-6 måneder post partum.

Hyperthyroidismen er kun forgående med høje $S-T_3 > S-T_4$.

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.

SIJELDNE 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 høje normale thyroideatal – og uden at tilføje substitution med thyroxin.

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

Svær nyopstået hyperthyroidisme under graviditet medfører:

- Kraftig autoimmun stimulation af kirtlen
- Udvikling af inkompenseret hjertesygdom (ofte)
- Thyrotoxiske kriser (få tilfælde)
- Fostret med lav fødselsvægt
- Risiko for kongenitale malformationer

En kort intensiv behandling med høj dosis propylthiouracil 400 mg x 4 dgl. + evt. supplerende jodid og β -blokker efterfulgt af subtotal strumektomi kan være nødvendigt i disse tilfælde. Operationen 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 høj production af TSH-receptor antistoffer, der passerer placenta, er der risiko for føtal hyperthyroidisme sidst i graviditeten. Radiojodbehandling er kontraindiceret ved graviditet.

Udvikling af neonatal thyrotoxicose 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 nødvendig til tilstanden er over, hvor hos 10% er tilstanden permanent og må påregne livslang thyroxinsubstitution.

HYPERTHYROIDISME OG HJERTE-LUNGESYGDOMME

Hos patienter med svære inkompenserede 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 thyroideale som den perifere dejodering af T_4 til T_3 . Højdosering glukokortikoidbehandling medfører også ligeledes et hurtigt fald i $S-T_3$ i svære tilfælde.

THYROTOXISK KRISE

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

Symptomer:

- Kraftig autoimmun stimulation af kirtlen
- Tiltagende feber
- Svær takykardi med arytmitendens
- Opkastning og diare
- Øget svedtendens
- Dehydrering
- Cerebral påvirkning med konfusion og svækket bevidsthed
- Tendens til tromboemboliske fænomener med lungeemboli og cirkulatorisk kollaps

Paraklinisk:

- Lav S-TSH
- Høje S-T₃ og S-T₄

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

- Korrektión af væske- og elektrolytdeficit
- Glukoseinfusion
- Afkøling ved feber
- Behandling af arytmier og eventuel hjerteinsufficiens
- Anthyroid behandling: tablet propylthiouracil 800 mg initialt, efterfuldt af 400 mg hver 6. time evt. i ventrikelsonde.

Supplerende behandling med tablet kaliumjodid 400 mg x 4 dgl. startes timen efter indgift af propylthiouracil.

- Tablet propranolol 40-80 mg hver 4. time hvis ej kontraindikation.
- Højdosis glukokortikoid f.eks. tablet dexamethason 2 mg hver 6. time kan tilføjes for yderligere at hæmme dejodering af T₄ til T₃ og reducere thyroideastimulation, hvis den grundlæggende abnormitet er Graves' sygdom.

HYPOTHYROIDISME

HYPOTYREOSE

Tilstanden er synonymt med nyksødem hos voksne og kretinisme hos den nyfødte og er karakteriseret med nedsat eller ophævet sekretion af thyroideahormoner.

I DK er incidensen af hypotyreose 47/100.000 per år, svarende til ca. 2.500 nye tilfælde per år.

Lidelsen kan være centralt betinget med nedsat sekretion af TSH i hypofysen eller THR i hypothalamus. De dominerende årsager er kronisk autoimmun thyroiditis, følger efter operation på thyroidea og radiojod-behandling.

Symptomerne indtræder gradvist over en lang periode:

-
- Træthed
 - Initiativløshed
 - Juldskærhed
 - Dyb og hæs stemme
 - Tør og skællende hud
 - Blegthed med et gulligt skær der skyldes caroten ophobning i huden
 - Hårtab
 - Obstipation
 - Ømhed og stivhed i muskler og led
 - Periorbital væskeakkumulation
 - Fortykket myksødematøs hud supraventrikulært og svarende til hænder og fødder pga. ophobning af glykosaminoglykaner og ændret kappilæpermeabilitet
 - Lav puls og lav hjertetsslagvolumen
 - Ved hypofysær hypothyroidisme er huden ikke myksødematøs men fin, tynd og bleg med fine rynker

Paraklinik:

- Høj S-ASAT
- Høj S-LDH
- Anæmi
- Lav trombocytfunktion og dermed øget blødningstendens
- Høj S-Prolaktin
- Høj S-Kolesterol

AUTOIMMUN PRIMÆR HYPOTHYROIDISME

Sygdommen kan præsentere sig i 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 TPO og mod thyroglobulin. Omkring 10% af patienter 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 starts 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

MYKSØDEM 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 temperature
- Bradykardi
- Hypotension
- Tendens til kramper
- Hypoglykæmi
- Hyponatriæmi
- Hypoventilation med CO₂ ophobning

Paraklinik:

- Høj S-TSH
- Høj S-T₄

Ubehandlet fører tilstanden til døden. Behandlingen er:

- Intensive 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 peroral per dag

- Supplerende behandling med hydrocortisone f.eks. 100 mg dgl.

STRUMA

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

Der kan være følgende årsager:

- Nedsat jodindtagelse (frem til år 2000)
- Autoimmune thyreoidesygdom
- Reidels thyroiditis – en sjælden forekommende fibroserende thyroiditis af ukendt ætiologi
- Benigne og maligne neoplasmer i thyroidea
- Inflammation
- Excessive 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-undersøgelse
- Thyroideascintigrafi
- Finnålsaspiration ved mistanke om malignitet og cytologisk undersøgelse
- Røntgen af thorax og trachea
- CT-skanning af hals og øverste del af mediastinum

ATOKSISK DIFFUS OG MULTINODØS STRUMA

Diffus struma ses især hos yngre kvinder. Diffuse struma kan være i de fleste tilfælde et forstadium til den multinodøse struma, som kan forekomme med stigende alder.

Årsager og patogenese:

- Lav jodindtagelse
- Goitrogener i føde og drikkevand – hæmmer glandula thyroideas udnyttelse af jod eller øget jodbehovet

- Tobak – rygere har øget forekomst af struma pga. dannelse af thiocyanat, der hæmmer TPO fra substanser i røgen
- Langvarig indtagelse af phenytoin og carbamazepin, der ændrer thyroideahormon omsætning og medfører øget behov for thyroideahormon
- Defekter i enzymer, transportører m.m. i thyroidea hvilket medfører nedsat hormonsyntese eller øget jodbehov

Et lavt 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 nedsat jodindtagelse. Det vil hos nogle patienter medføre udvikling af hyperthyroidisme (multinodøs toksisk struma) og dermed frembyde område med aktivitet.

I de tidlige stadier med diffus struma ses hypertrofi, hyperplasi, varierende grader af kolloid og øget vaskularitet. Den fuldt udviklede multinodøse struma er præget af heterogenitet med områder med store kolloidfyldte follikler (folliklerepitelet 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 øget antal antistoffer, drejer det sig om kronisk autoimmun thyroiditis med struma (Hashimoto).

Moderat diffus eller nodøs atoksisk struma giver oftest kun kosmetiske eller ingne problemer. Ellers symptomer kan være:

- Generende tryk på trachea
- Dislokation og evt. kompression af trachea med stridor
- Dysfagi pga. kompression af esophagus

Der er 4 behandlingsmuligheder:

- Observation uden behandling – kontrol hvert eller hvert 2. år
- Medikamentel behandling – ved diffus struma, mindre defekt 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

MALIGN THYROIDEA NEOPLASMA

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

Der er følgende typer, som beskrives nedenunder.

PAPILLÆRE THYROIDEAKARCINOMER

Udgør 55% af alle thyroideacancere 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 (psammonlegemer) forekommer i ca. 1/2-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 lymfeknudemetastasing, som ses hos 2/3 eller flere. Fjernmetastaser er sjældne.

FOLLIKULÆRE THYREOIDEAKARCINOMER

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 lymfeknudemetastasing hos ca. 1/3 men i forhold til de papillære thyreoidakarcinomer er der hyppigere hæmogene 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.

MEDULLÆR KARCINOM

Udgør 10% og er udgået fra de parafollikulære C-celler, abnorm calcitoninproducerende. 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.

Består af epitelceller. 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, mammae eller malignt melanom i huden.

DIAGNOSE OG BEHANDLING

Diagnosen stilles ved:

- Måling af S-TSH
- Ultralydskanning
- 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-vitaminoverskud 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 øget dannelse af cAMP.
 - *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 øge osteocytternes aktive udpumpning af calcium over blod-knoglebarrieren. PTH påvirker osteoblasterne, der via RANK/osteoprotegerin (OPG) systemet øger antal, modning og aktivitet af osteoklaster og deres forstadier.
- *PTH-relateret peptid (PTHrP)* – er en normal vækstfaktor, der øger 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 øges 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 galde salte 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.

Selve vitamin D₃ er inaktivt, men kan aktiveres ved behov. Aktivering består af 2 trin. Det første trin findes i leveren, hvor det inaktive vitamin D₃ hydroxyleres til 25-OHD, og det andet trin i nyrerne hvor 1 α -hydroxyleres til 1,25(OH)₂D. 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(OH)₂D.

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(OH)₂D og 2-3 uger for 25 OHD.

Hovedfunktionen af 1,25(OH)₂D er:

- At øge absorption af calcium, magnesium og fosfat i tarmen
 - At øge i begrænset omfang den tubulære reabsorption i calcium og fosfat i nyrerne
 - At stimulere differentieringen af osteoklastforstadier til modne osteoklaster synergistisk med PTH i skelettet
 - At hæmme sekretion af PTH og proliferation af parathyroideaceller i glandulae parathyroideae
 - At øge akkumulationen 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 øget P-Ca²⁺. CT elimineres i leveren og størstedelen i nyrer. Funktionen er:
- Skelettet – CT hæmmer direkte osteoklastiske knogleresorption. Gennem osteocytterne hæmmer CT den aktive udpumpning af calcium over blod-knogle-barrieren.
 - Nyrer – CT øger udskillelsen af calcium, fosfat, magnesium, natrium, kalium og klorid.
- Hormonet har således den modsatte virkning af PTH.
- Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) – et peptidhormon, der syntetiseres af osteogene celler. Det hæmmer den renale tubulære reabsorption af fosfat og den renale 1 α -hydroxylase. Sekretionen stimuleres af hyperfosfatæmi. Faldet i P-1,25(OH)₂D vil hæmme FGF-23 produktionen via en feedback-regulation.

GLANDULA PARATHYROIDEAS ANATOMI OG FYSIOLOGI

Glandulae parathyroideae findes i regelen i et antal af 4. De er oftest placeret på bagsiden af glandula thyroidea, 2 opadtil og 2 nedadtil. Den enkelte glandula parathyroidea er ca. 3x5 mm stor og vejer blot 0,5 g.

Glandulae parathyroideae producerer parathyroideahormon, PTH. PTH er som nævnt tidligere et peptidhormon, hvis væsentligste opgave er at deltage i regulation af calciumkoncentrationen i de forskellige væsvæsker.

Calcium har betydning for mange processer og funktioner i kroppen, og derfor er regulationen af calciumindholdet i blodet vigtig. Calcium har betydning for

- Overledning af nerveimpulser
- Muskelfunktion inkl. hjertemuskulaturen
- Koagulationen
- Opbygning og vedligeholdelse af knogler

En lav plasmakoncentration af calcium bevirker frigivelse af PTH, som øger calciumkoncentrationen dels ved at stimulere osteoklasterne, som frigør knoglebundet calcium, dels ved at øge nyrernes reabsorption af calcium.

SYGDOMME I GLANDULAE PARATHYROIDEAE

HYPERPARATHYROIDISME

Man skelner mellem primær, sekundær og tertiær hyperparathyroidisme. Beskrevet nedenunder.

PRIMÆR HYPERPARATHYROIDISME

Det drejer sig om erhvervet eller medfødt sygdom med hyperfunktion af glandulae parathyroideae ledsaget af hypercalcæmi pga. øget sekretion af PTH.

90% af tilfældene skyldes sporadiske solitære adenomer (består af hovedceller). Der er fundet mutationer i multipel endokrin neoplasi 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 tilfældene skyldes hyperplasien af samtlige glandler pga. en multiklonal proces initieret af en ydre stimulus af cellerne vækst og hormonsekretion.

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

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

Symptomer:

- Ved marginal hypercalcæmi:
 - Lette neuromuskulære symptomer i form af øget træthedsfølelse, let nedsat muskelkraft, nedsat koncentrationsevne, nedsat hukommelse, tristhed og emotionelle forstyrrelser.
- Ved udtalte hypercalcæmi:

- De enruopsykiatriske symptomer i form af depression, hukommelsessvigt, konfusion, hallucinationer og paranoid tilstande
- De muskulære symptomer i form af proximal myopati med nedsat kraft og evt. lette smerter
- De gastrointestinale symptomer i form af abdominale dyspepsia og obstipation
- De kardiovaskulære symptomer – skyldes formentligt elektrolytforstyrrelser, forhøjet blodtryk og aterosklerose
- De renale symptomer i form af polyuria, nykturi og polydepsi. Nyresten 10-20%.
- De skeletale symptomer (sjældent) i form af knoglesmerter, knogledeformiteter og chondrocalcinose. Lav body-mass-densitet (BMD). Høj risiko for fraktur.

Paraklinik:

- Høj P-Calcium
- Høj P-PTH
- Høj 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-skanning – nedsat knoglemineralmængden (BMD) i hofteregionen og specielt i underarmen

Behandling:

- Kirurgisk behandling – parathyroidektomi
 - Præoperativ D-vitamin og magnesium for at undgå postoperativ hypocalcæmi
- Jævnlig kontrol, hvis operationen fravælges med kontrol af blodtryk, S-Calcium x 2-4/år. BMD hvert 2. år, evt. røntgenografi 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 eller kontraindikation for operation og ved recidiv.
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 glandulæ parathyroideae og i nyrene, øger ikke BMD.
 - Bifosfonater – syntetiske pyrofosfat analoger, 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, væskeskema, KAD m.m.

-
- Rehydrering ca. 3 liter væske/dag + korrektion af elektrolytter
 - Loop-diuretika f.eks. furosemide 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 øget PTH-sekretion og evt. hyperplasi af glandulae parathyroideae pga. hypocalcæmi udløst af anden sygdom eller tilstand eller nedsat perifer følsomhed for PTH. P-Calcium er ofte lav eller normal.

Årsager:

- Habituel nedsat calciumindtag
- D-vitamininsufficiens
- Adipositas – deponering og katabolisering af D-vitaminmetabolitter i fedtvæv
- Nedsat nyrefunktion
- Behandling med loop-diuretika – øget renal calciumtab
- Bifosfonater – øget calciumdeponering i knoglevæv
- Glukokortikoider – nedsat intestinal calciumabsorption

Behandling er forskellig afhængig af sygdommen eller tilstanden:

- D-vitaminmangel behandles med et tilskud af D-vitamin og calcium
- Nedsat nyrefunktion – 1 α -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 ses nedsat P-Calcium til abnormt forhøjet P-Calcium.

Tilstanden kræver ofte operation med subtotal fjernelse af glandelmassen.

HYPOPARATHYROIDISME

Lav biskjoldbruskkirtelfunktion.

Ætiologi:

- Postoperativ efter thyroidea- og parathyroideakirurgi
- Efter ekstensiv cancerkirurgi på halsen
- Infiltration (sarcoidose, tumurvæv)
- Metalaflejring (jern ved hæmokromatose, kobber ved Wilsons sygdom)
- Autoimmune processer
- Stråleskader
- Magnesiumdepletering – reversibelt
- Lever og nyresygdom
- Lav 1,25(OH)₂D
- Ved DiGeorges syndrome – mikrodeletionen i kromosom 22 ved FISH-teknik

PTH-mangel medfører lav tærsklen for calcium i nyrer og over blodkoglebarrieren. Samtidig øges den renale reabsorption af fosfat, nedsat dannelsen af 1,25 (OH)₂D og nedsat 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

Paraklinik:

- Lav P-Calcium
- Lav P-Magnesium
- Høj eller normal P-Fosfat
- Lav eller normal P-PTH
- Normal P-25OHD
- Lav P-1,25(OH)₂D
- Arytmier og EKG-forandringer med forlænget QT- og ST-intervallet
- Radiologisk: øget trabekulær tæthed (osteosklerose) og fortykkede cortices (hyperostose)
- Intrakranielle 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 1 α -hydroxylerede D-vitaminmetabolitter

SYGDOMME I DEN CALCIUMSENSITIV 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 Ca²⁺ og Mg²⁺ fejlagtigt registreres for at være nedsatte i glandulae parathyroideae, hvilket fører til en kompensatorisk let stigning i PTH. Samtidig har nyretubuli lav følsomhed for Ca²⁺ og Mg²⁺, hvilket medfører en øget 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 hyperparathyroidisme.

PÅVIRKNING AF 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 ækvilibrium-hypocalcæmi.

Mutationer i CaSR-genet medfører at Ca^{2+} og Mg^{2+} registreres fejlagtigt forhøjede i glandulae parathyroideae og nyretubuli, hvilket medfører nedregulation af PTH-sekretionen og nedsat tubulær reabsorption af calcium og magnesium. Det giver lav calcium, lav, magnesium og høj fosfat.

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

Årsager til hypocalcæmi

- Hypoparathyroidisme
- Pseudohypoparathyroidisme
- Autosomal dominant hypocalcæmi
- D-vitamin mangel
- Renal osteodystrofi
- Malign lidelse – metastaserende prostatacancer, lunge- og brystcancer
- Bivirkning til medikamentel behandling – bifosfonater, calcitonin, galliumnitrat, cisplatin, asparaginase, cytosine, arabinosin, doxorubicin, pentamidin, foscarnet og fosfat

Årsager til hypercalcæmi

- Primær hyperparathyroidisme
- Tertiær hyperparathyroidisme
- Familiær hypocalcurisk hypercalcæmi
- Maligne sygdomme – production af PTHrP i solide tumorer uden metastaser
- Hæmatologiske lidelser f.eks. myelomatose
- Knoglemetastaser
- Forgiftning af A- og D-vitamin
- Sarcoidose og andre granulomatøse sygdomme
- Lymfoner med ekstrarenal production af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Immobilization

Behandling:

- Rigelig væske
- Loop-diuretika
- Seponering af thiaziddiuretika, lithium, D- og A-vitamin
- Bifosfonater – pamidronat og zoledronat. Effektiv ved øget osteoklastisk knogleresorption (knoglemetastaser, immobilization, 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 systemer i knogler og nyrer. Virker diuretisk med øget tendens til hypokaliæmi, hypofosfatæmi og hypomagnesiæmi. De hyppigste bivirkninger er flushing, kvalme og opkastning samt allergiske reaktioner
- Glukokortikoider – 40-60 mg predisolon p.o eller 100-300 mg hydrokortison iv. Bedst ved D-vitaminforgiftning og ved øget endogen production af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 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 malign 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

Lav koncentration af fosfat i plasma.

Den kan skyldes 3 ting:

- Akut redistribuering – ved insulinbehandling og insulin-glukose behandling af hyperkaliæmi. Iv ernæring med glukose, fruktose, laktat og aminosyrer. Ved osteoklastiske metastaser og ved "hungry bone syndrome" efter parathyroidektomi.
- Lav intestinal absorption – lav kostfosfat, D-vitaminmangel og malabsorption. Sekundær hyperparathyroidisme, øget gastrointestinalt tab
- Øget renalt tab – renale tubulære reabsorptionsdefekter

Symptomer:

- Hæmolyse
- Vævshypoxi
- Trombocytopeni
- Blødning
- Respirationsinsufficiens

-
- Rabdomyolyse
 - Kardiomyopati
 - Hypotonic
 - Kongestivt hjertesvigt
 - Anorexi
 - Konfusion
 - Kramper
 - Paræstesier
 - Coma

Behandlingen består i at eliminere de udløsende faktorer eller behandle dem. Der gives protein- og fosfatrige kost. Ved svære 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 tabletter x 3 dgl.

HYPERFOSFATÆMI

Øget koncentration af fosfat i plasmaet.

De hyppigste årsager 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 bronkogen karcinom og metastaserende mammacancer.
- Øget intestinal absorption – behandling med D-vitaminmetabolitter og øget endogen D-vitaminproduktion
- Nedsat nyrefunktion – den hyppigste årsag. Ved hypo- og pseudohypoparathyroidisme og akromegali.

Symptomer:

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

Behandling – udløsende faktorer elimineres eller behandles:

- Volumenekspansion med iv. Isoton NaCl ved intakt nyrefunktion
- Glucose-insulin drop ved nedsat nyrefunktion, hvor fosfat forskydes
- Peritoneal- eller hæmodialyse
- Fosfat-fattig kost
- Calciumsalte og orale fosfatbindere

FORSTYRRELSER I P-MAGNESIUM

HYPOMAGNESIÆMI

Lav 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.
- Lav intestinal absorption – proteinmalnutrition, oxalaffattig kost, iv. Behandling med magnesiumfrie væsker og total parenteral ernæring. Øget tab ved gastrointestinale problemer i form af højt forbrug af laksantia, kronisk diare m.m.
- Øget 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, ciklosporin, foscarnet, pentamidin samt loop- og thiazid diuretika.

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 glucose iv over 6 timer.

HYPERMAGNESIÆMI

Øget koncentration af magnesium i plasmaet.

Den kan skyldes:

- Akut redistribuering – ses ved acidose
- Øget intestinal absorption – oralt indtag af magnesiumholdige præparater
- Lav renal ekskretion – nedsat nyrefunktion, ekstracellulær volumendepletering, hypocalcæmi, lithiumbehandling og spironlaktonebehandling

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

D-VITAMINMANGEL, RACHITIS OG OSTEOMALACI

D-VITAMINMANGEL

Lav P-25OHD evt. ledsaget af høj PTH.

- Værdier <50 nmol/l betegnes D-vitamininsufficiens – øget risiko for osteoporose
- Værdier fra 12-25 nmol/l betegnes D-vitaminmangel (deficiens) – øget 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 hyperparathyroidisme).

Årsager:

- Lav indtagelse af D-vitamin
- Lav absorption
- Lav solesposition
- Mørk hud
- Tildækket hud
- Lever- og nyresygdom
- Medikamenter

Der undersøges følgende:

- P-25OHD
- P-Calcium
- P-Fosfat
- P-PTH
- P-Basisk fosfatase
- P-Magnesium
- P-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 lav 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. Øget 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-vitamin-manglen medfører desuden en proksimal myopati.

Symptomer ved rachitis:

- Tetani
- Hypotonic
- Nedsat motorisk udvikling
- Væksthæmning
- Tiltagende krumning af de vægtbærende knogler i underekstremiteterne

Symptomer ved osteomalaci:

- Knoglesmerter
- Ømhed ved compression af thorax eller bækken
- Proximal myopati med gangbesvær
- Akroparæstesier
- Tetani
- Positive Chvosteks og Trousseaus tegn
- Øget forekomst af frakturer

Paraklinik:

- Lav P-Calcium
- Lav P-Fosfat
- Høj P-PTH
- Høj P-Basisk fosfatase
- Lav P-25OHD
- Lav 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 nutritional osteomalaci eller myopati: inj. Ergocalciferoli 7500 µg im. efterfulgt af 40-60 µg D-vitamin p.o. dgl. kombineret med 1-2 g calcium. Ved nedsat compliance eller malabsorption inj.

Ergocalciferoli 7500 µg im. efterfulgt af 2500 µg im. 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 im. hver 2-3 måned.

RENAL OSTEODYSTROFI

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

- P-Calcium, P-Fosfat, P-PTH, P-D-vitamin
- Knoglevævets omsætning, mineralisering, volume, 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 lav syntese af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Øget P-FGF-23, som synes at bidrage til yderligere suppression af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -syntesen
- Lav intestinal calciumabsorption og hypocalcæmi, der stimulerer PTH-sekretion (sekundær hyperparathyroidisme)
- Hyperplasi af glandulae parathyroideae – tertiær hyperparathyroidisme hvor PTH-sekretionen er autonomy og medfører hypercalcæmi
- Udtalt hyperparathyroidisme medfører hyperparathyroid osteodystrofi med øget knogleomsætning med forhøjet P-Basisk fosfatase

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

Symptomer:

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

Paraklinik:

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

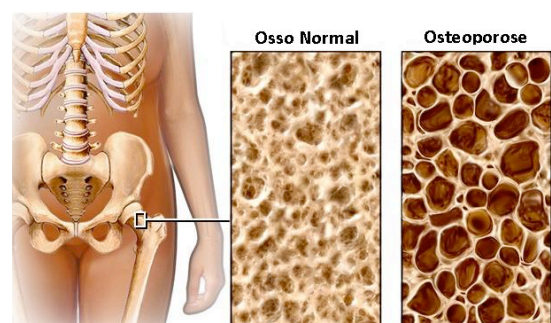
Behandlingens formål er at reducere fosfatretention (fosfatbinder f.eks. calciumkarbonat eller ionbytteren sevelamer), øge calciumtilskuddet, behandle med 1α -hydroxylerede D-vitaminer (Etalpa®) eller cinacalcet (Mimpara®).

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

TILSTANDE MED NEDSAT BMD OG ØGET BRUDRISIKO

Osteoporose er en tilstand med lav knoglemasse og forringet knoglestruktur i en sådan grad, at knoglernes styrke er forringet og personen har øget 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.

Osteoporose defineres ud fra den absolute knoglemineraltæthed (BMD) målt ved osteodensitometri (DXA) og udtrykt som T-score. Graden af lav mineraltæthed opdeles i:

- Osteopeni – T-score ligger mellem -1 og -2,5
- Osteoporose – 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 I α 1 (COL1 α 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)
- Lav legemesvægt (BMI <19)
- Tobaksrygning
- Fysisk inaktivitet
- Excessiv fysisk aktivitet (elite idræt) kombineret med lav legemesvægt
- Tidligere fraktur
- Øget alkoholindtag
- Lav indtag af calcium eller D-vitamin
- Manglende solesponering
- Tyreotoksikose
- Glukokortikoidbehandling – hæmmer den intestinale absorption af calcium og øger den cellulære følsomhed for PTH, nedsætter osteoblastfunktion og hæmmer production af gonadotropiner, østrogener og androgener. Frakturrisikoen stiger ved doser over ca. 2.5 mg prednisolone/dag
- Faldtendens

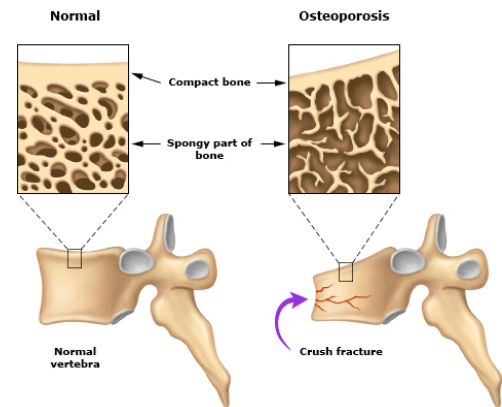
Sygdomme og medicin der medfører øget risiko:

- Hyperthyroidisme
- Svigtende nyrefunktion
- Langvarigt sengeleje eller inaktivitet
- Anoreksi eller tarmsygdomme
- Leddegigt, andre kroniske reumatologiske sygdomme
- Østrogenmangel og testosteronmangel

- Behandling med antiøstrogener og aromatasehæmmere (behandling mod brystkræft)
- Væksthormonmangel hos børn
- Rheumatoid 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
- Øget abdominalomfang
- Kort costa-crista afstand
- Perkussionsømhed over processus spinosus af de afficerede hvirvelcorpora – tyder på frisk fraktur
- Fraktur af
 - Handed
 - Ryghvirvler
 - Hofte (lårbenshals)
 - Skulder, bækkenkål og fodled
- Mange patienter er uden disse kendetegn



Frakturtilbøjeligheden kan medføre betydelig invaliditet pga. smerter, muskelatrofi og general 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, øget 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 hofteområdet
- Lavt knoglemineralindhold (DXA) – T-score er $< -2,5$ i columna eller hofte-regionen
- Røntgenundersøgelse:
 - 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 hydroxyapatite og hæmmer osteoklasternes resorption. Høj BMD
 - Præparater skal tages ½-1 time før morgenmad for bedre absorption. De skal tages stående og med glas vand for at undgå oesophagusirritation
 - Alendronate, 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 tablet/måned eller som indsprøjtning x 1 hver 3. måned
 - Didronate (etidronat) 200 mg – 2 tablet om morgen i 14 dage hver 3. måned
 - Fosamax (alendronate) 10 eller 70 mg eller Fosavance 70 mg + 2800 IE D-vitamin – 1 tablet dgl eller ugentligt. Bivirkninger: kvalme, opkastninger, mavesmerter, ledsmerter.
 - Optinate (risedronat) 5 eller 35 mg – 1 tablet dgl eller ugentligt. Bivirkninger: kvalme, opkastninger, mavesmerter, ledsmerter.
 - Aclasta (zoledronat) 5 mg x 1/år. Bivirkninger: influenzalignende symptomer, ledsmerter og feber
 - Kontraindikationer – hypocalcæmi, osteomalaci og nedsat nyrefunktion
 - Østrogener – alene eller sammen med gestagen
 - Effekter – hæmmer de knoglenedbrydende celler og øger BMD og nedsætter risiko for fraktur. Fjerner overgangsalder-symptomer: hedeture og svedtendens
 - Bivirkninger – brystspænding, menstruationsblødning (hos nogle), DVT (sjældent), øget risiko for brystkræft, blodprop i hjerte eller 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, lægkramper, DVT og cerebral trombose (meget sjældent). Tidligere tromboembolisk sygdom er kontraindikation.

- 1 α -hydroxylerede vitamin D-metabolitter – Etalpa®
 - Virker antiresorptivt ved at supprimere PTH-sekretionen. Øger BMD og nedsætter frakturforekomst
- Calcitonin – Miacalcic® nasal
 - Nedsætter 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. Øger 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
 - Øger BMD og nedsætter vertebrale og non-vertebrale frakturer. Hæmmer osteoklasterne og øger dermed knoglemassen og nedsætter risiko for brud.
 - Bivirkning – diare, kvalme, hovedpine, DVT og hududslæt (sjælden)
- 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, nedsat mobilitet, boligindretningen og uhensigtsmæssigt fodtøj. Hoftebeskytter kan modvirke brudet.

Over 90% af tilfældene er sammensætning af medicin:

- Alendronat ugetablet eller Zoledronsyre iv årligt
- Calcium 800 mg og 20 μ g D-vitamin f.eks. Unifalk Forte x 2

Ved svær osteoporose dvs. sammenfald i columna:

- Rekombinant PTH (1-34 (Forsteo) eller 1-84 (Preatact)) s.c. dgl i 1½ -2 år
- Calcium 800 mg og 20 μ g D-vitamin f.eks. Unifalk Forte x 2
- 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 lavenergifrakture i columna (> 20% sammenfald) eller hofte (frakturer opstået ved dagligdags aktiviteter)
- Patienter med lav 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 nedsat mængde af type I kollagen, nedsat knoglestyrke, knogledeformiteter og lavenergifrakture.

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

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

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 øger knoglemassen og reducerer antallet af frakturer hos børn uden at give anledning til væksthæmning eller nedsat frakturheling. Ortopædkirurgisk assistance og rehabilitering er ofte nødvendig.

Cases

Case 1

En 23-årig studerende konsulterer sin praktiserende læge, fordi hun syntes hun er begyndt at svede mere. Hun klager over at have "klamme" hænder, hvilket er socialt generende. Endvidere synes hun at hendes øjne er mere fremstående end de plejer. Hun forklarer yderligere lægen, med tilfredshed, at hun har tabt sig, selvom hun spiser som hun plejer. Objektivt findes hvilepuls på 98 og en lettere diffust forstørret skjoldbruskkirtel.

1. *Hvilket endokrint system kan tænkes at være involveret i sygdomsprocesserne?*

Det drejer sig om glandula thyroidea. Ved øget glandula thyroidea funktion, hyperthyreose, forhøjes basalstofskiftet, og der optræder bl.a. vægttab, nervøsitet, øget hjertefrekvens og tremor. Der ses også struma og øjensymptomer med bl.a. exophthalmus, hovedsagelig som følge af opsvulmen af de ydre øjenmuskler.

2. *Beskriv dette system og redegør for reguleringen systemet.*

Reguleringen af thyroideafunktionen sker hovedsagelig ved reguleringen af sekretionen af thyroideastimulerende hormon (TSH) fra hypofysens adenohipofysen, pars distalis, de basofile celler. Koncentrationen af thyroideahormonerne i blodet påvirkes ved negativ feedback af TSH. Et fald i plasmakoncentrationen af thyroideahormonerne fremkalder således øget afgift af TSH og omvendt.

3. *Hvilke laboratorie-prøver vil være relevante at ordinere?*

TSH.

4. *Hvad forventer du de vil vise?*

Værdien vil være lave. Thyroideahormoner kan øge antallet af β -adrenoceptorer og myokardiets følsomhed for katekolaminer. Disse ændringer kan formentlig forklare optræden af takykardi hos patienter med tyreotoksikose.

Case 2

65-årig kvinde henvender sig til egen læge på sin mands opfordring, da manden finder hende tiltagende glemsom og initiativløs. Hun er i behandling med antidepressiva og lykkepiller pga. tidligere mistanke om depression, men behandlingen er uden væsentlig effekt. De seneste tre år har hun taget 7 kg på i vægt på trods af aftagende appetit og hun har træg mave. Objektiv findes langsomme sene reflekser, udtalte underekstremitets-ødemer og en regelmæssig hvilepuls på 52. Du får mistanke om at der er et eller andet galt med kvindens hormonbalance.

1. *Hvilket/hvilke endokrine systemer kunne tænkes at være involveret i sygdomsprocesserne?*

Igen drejer det sig om glandula thyroidea. Ved længerevarende nedsat glandula thyroidea funktion optræder sygdommen myxødem, der bl.a. er karakteriseret ved forandringer i huden, hårfald, langsom hjernevirksomhed og udtalt søvntrang.

2. *Beskriv systemet/systemerne og redegør for reguleringen.*

Samme som før.

3. *Hvilke laboratorie-prøver vil være relevante at ordinere?*

TSH

4. *Hvad forventer du de vil vise?*

Værdien vil være høje.