

CASUÏSTIEK

Hyperemesis gravidarum door primaire hyperparathyreoïdie

E.E.L.O. (Lisa) Lashley, Hessel van Houten en H. Pauline Ottervanger

Een 30-jarige primigravida meldde zich bij een amenorroeduur van 12 weken en 5 dagen bij de gynaecoloog met klachten van misselijkheid, braken en uitdrogingsverschijnselen. Patiënte werd in eerste instantie behandeld voor hyperemesis gravidarum, maar de klachten persisteerden. In aanvullend onderzoek werd 2 maal een verhoogde calciumconcentratie gevonden (3,27 en 3,17 mmol/l), terwijl de albumineconcentratie niet-afwijkend was (33 g/l) en de concentratie parathormoon verhoogd was (20,1 pmol/l). Echografie van de hals toonde een hypo-echogene afwijking, passend bij parathyreoïdadenoom. Na rehydratie onderging patiënte enkele dagen later een parathyreoïdectomie, waarna normocalciëmie optrad en zij klachtenvrij werd. Pathologisch onderzoek bevestigde het adenoom. Zij beviel atermo van een gezond kind. Bij elke patiënte met klachten van hyperemesis gravidarum adviseren wij om routinematig de calciumconcentratie te bepalen. Bij een verhoogde waarde is verdere diagnostiek nodig.

In 1931 beschreven Hunter en Turnbull als eersten een patiënte met primaire hyperparathyreoïdie tijdens de zwangerschap.¹ Zestig jaar later zijn slechts 145 casussen beschreven: van deze patiënten heeft 80% geen symptomen en derhalve wordt de diagnose vaak niet gesteld. Bij de overigen zijn er vaak ernstige klachten met soms een dramatische afloop.² Recent zagen wij een zwangere met primaire hyperparathyreoïdie die zich meldde met klachten van hyperemesis gravidarum.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 30-jarige patiënte van Marokkaanse afkomst en primigravida na ivf-behandeling, kwam in ons ziekenhuis met klachten van misselijkheid, dagelijks braken en uitdrogingsverschijnselen. De amenorroeduur bedroeg 12 weken en 5 dagen. Patiënte gebruikte sinds enkele dagen laxeremiddelen wegens obstipatieklachten en rectaal een antihistaminicum (een combinatiepreparaat van meclozine en pyridoxine). Behoudens een diagnostische laparoscopie in verband met subfertiliteit had zij een blanco medische voorgeschiedenis.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een alerte, magere vrouw, met een BMI van 19 kg/m² en een niet-afwijkende huidturgor. Zij had een tensie van 125/80 mmHg en een pols van 76/min, regulair en eequaal. Haar urine was donker gekleurd en er was ketonurie, hetgeen wij aflazen aan een urinestick. Verloskundig echografisch onderzoek toonde een intacte intra-uteriene graviditeit conform de zwangerschapsduur.

Patiënte werd opgenomen met de diagnose 'hyperemesis gravidarum' en in eerste instantie protocollair behandeld middels een gemengd glucose-zoutinfuus 2,5-0,45%. Ge-

*Leids Universitair Medisch Centrum,
afd. Gynaecologie, Leiden.*

*Drs. E.E.L.O. Lashley, arts in opleiding tot
gynaecoloog.*

HagaZiekenhuis, Den Haag.

*Afd. Interne Geneeskunde: dr. H. van Houten,
internist-endocrinoloog.*

*Afd. Gynaecologie: dr. H.P. Ottervanger,
gynaecoloog.*

*Contactpersoon: drs. E.E.L.O. Lashley
(lialashley@hotmail.com).*

durende de opname bleef patiënte klachten houden en persisteerde de ketonurie, hetgeen voor ons een reden was om te starten met sondevoeding.

Algemeen laboratoriumonderzoek bij opname leverde geen afwijkingen op, behoudens licht verhoogde leverenzymwaarden (referentiewaarden tussen haakjes): aspartaataminotransferase (ASAT): 158 U/l (< 45); alanineaminotransferase (ALAT): 167 U/l (< 40); alkalische fosfatase (AF): 89 U/l (< 200). In oriënterend aanvullend bloedonderzoek werd 2 maal een verhoogde calciumconcentratie gevonden: 3,27 en 3,17 mmol/l (2,10-2,55), bij een albumineconcentratie van 33 g/l (35-55) en na correctie van de dehydratie. De waarden van de overige elektrolyten waren: Na: 136 mmol/l (135-145); K: 2,9 mmol/l (3,2-4,7); Mg: 0,58 mmol/l (0,65-1,00); fosfaat: 0,49 mmol/l (0,70-1,45). De concentratie parathormoon bedroeg 20,1 pmol/l (1,0-7,0), die van ureum 1,9 mmol/l (2,5-7,5), van creatinine 55 µmol/l (44-80) en van vitamine D (= 25(OH)D₃) 10 nmol/l (> 50). De diagnose luidde 'primaire hyperparathyreoïdie'.

Echografie van de hals toonde aan de onderpool van de linker schildklierkwab een ovale, hypervasculaire en hypo-echogene afwijking van 1,2 bij 0,5 bij 1,0 cm, passend bij een parathyreoïdadenoom. Aanvankelijk werd patiënte conservatief behandeld middels zoutinfusie met 0,9% NaCl en later in combinatie met furosemide per os, maar desondanks persisteerde de hypercalciëmie. Enkele dagen later onderging zij een parathyreoïdectomie van het adenoom links in de hals. Pathologisch onderzoek toonde inderdaad een parathyreoïdadenoom. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd en patiënte kon na enkele dagen de kliniek verlaten. Zij had geen klachten meer en de calciumwaarde was met 2,25 mmol/l genormaliseerd.

Bij de latere controles bleef patiënte normocalciëmisch en de zwangerschap verliep verder ongecompliceerd. Vanwege de eerder vastgestelde vitamine D-deficiëntie werd gestart met calciumcarbonaatabletten en suppletie met vitamine D₃. Bij een termijn van 41 weken en 1 dag beviel patiënte spontaan en ongecompliceerd van een gezonde dochter van 3460 g.

BESCHOUWING

CALCIUMHUISSHOUING IN DE ZWANGERSCHAP

Primair reguleert het parathormoon (PTH), gevormd door de bijnieren, de extracellulaire concentratie van calcium (Ca²⁺). Bij afname van de calciumconcentratie wordt PTH uitgescheiden, dat de mobilisatie van Ca²⁺ uit bot en de renale reabsorptie stimuleert. Daarnaast stimuleert PTH in de nier de omzetting van 25-hydroxyvitamine D in de actieve vorm 1,25-dihydroxyvitamine D, dat de gastro-intestinale calciumreabsorptie bevoor-

- **Primaire hyperparathyreoïdie kan klachten geven die lijken op hyperemesis gravidarum.**
- **Naarmate de hypercalciëmie ernstiger is, nemen de klachten toe, evenals de risico's voor de zwangere en de vrucht.**
- **Het is verstandig om bij hyperemesis gravidarum calcium te bepalen en bij een verhoogde concentratie nadere diagnostiek te doen op primaire hyperparathyreoïdie.**
- **Bij een zwangere met primaire hyperparathyreoïdie wordt in het 1e trimester conservatieve behandeling geadviseerd en chirurgische interventie in het 2e trimester. Maar bij persisterende hypercalciëmie met waarden > 3,0 mmol/l of bij persisterende ernstige klachten wordt parathyreoïdectomie, ongeacht de zwangerschapsduurtermijn, aanbevolen.**

dert. Calcium en vitamine D remmen vervolgens de PTH-synthese respectievelijk via de calcium-'sensing' receptor en via vitamine D-'nuclear' receptor.^{3,4} Gedurende de zwangerschap neemt de totale calciumconcentratie af vanwege een fysiologische afname van albumine. De hoeveelheid geïoniseerde calcium blijft daarentegen gelijk. Vanwege de calciumbehoefte van de foetus wordt via PTH van de zwangere meer calcium uit het gastro-intestinaal systeem geresorbeerd.⁴ De placenta brengt deze calcium actief over naar de foetus in een placenta-foetusgradiënt van 1,0:1,4,⁵ waarbij de foetale bijnieren een rol speelt in het vervolgens handhaven van deze gradiënt.

PRIMAIRE HYPERPARATHYREOÏDIE

EPIDEMIOLOGIE

Primaire hyperparathyreoïdie wordt gekenmerkt door een ongestoorde tot verhoogde PTH-concentratie bij een verhoogde calciumspiegel. In de algemene bevolking wordt de prevalentie van primaire hyperparathyreoïdie 0,15% geschat. Echter, vanwege het hoge aantal patiënten zonder symptomen ligt het percentage waarschijnlijk hoger, tot 1,4.⁴

Bij zwangere vrouwen is de incidentie van primaire hyperparathyreoïdie niet bekend. Dit komt door het al eerder genoemde hoge aantal patiënten die geen symptomen hebben; en als er wel – al dan niet vage – klachten bestaan, dan worden deze vaak aan de zwangerschap toegeschreven. De hypercalciëmie wordt verder gemaskeerd door de hypoalbuminemie, het transport via de placenta naar de foetus die steeds meer calcium nodig heeft en de gestegen renale klaring.⁵ Bovendien is de kans op vruchtdood verhoogd; daardoor is de zwangerschap vaak al beëindigd voor de diagnose is gesteld.²

KLINIEK

Als er symptomen aanwezig zijn, zijn die vaak het gevolg van de hypercalciëmie, de afname van de concentratie van andere elektrolyten of van orgaanschade. Veelgenoemde klachten zijn vermoeidheid, anorexie, misselijkheid, overgeven, obstipatie en depressie.

Indien de calciumconcentratie stijgt, dan neemt ook het aantal klachten en complicaties toe. Bij 67% van de aangedane zwangeren komen complicaties,⁶ en bij 80% van de foetussen.⁷ Maternale complicaties zijn voornamelijk nefrolithiasis en hyperemesis gravidarum. Bij zwangeren met hyperparathyreoïdie komt pancreatitis vaker voor dan bij patiënten met hyperparathyreoïdie in de algemene bevolking: 7-13 versus 1-2%.³

Een levensgevaarlijke complicatie is de hypercalciëmiecrisis. Hiervan is sprake bij een calciumconcentratie > 3,5 mmol/l met klachten van dehydratie en cognitieve stoornissen; daarbij kan de situatie snel verergeren met progressie naar uremie, coma en overlijden.^{2,3}

Onbehandelde primaire hyperparathyreoïdie leidt bij 27-37% van de casussen tot neonatale sterfte.⁸ Intra-uterien kunnen verder abortus, groeivertraging, vruchtdood en premature partus optreden.

Post partum komt neonatale hypocalciëmie tetanie bij 50% van de onbehandelde vrouwen voor.^{3,9} Gedurende de zwangerschap wordt de foetale bijschildklier door de hypercalciëmie onderdrukt; na de bevalling heeft de pasgeborene echter geen toegang meer tot de maternale calcium en kan onvoldoende calcium vrijmaken. De hierdoor ontwikkelde hypocalciëmie tetanie is bij adequate calciumsuppletie van voorbijgaande aard, maar langer bestaande foetale hypocalciëmie kan overgaan in neonatale hypoparathyreoïdie wanneer de diagnose te laat gesteld wordt.^{3,6}

BEHANDELING

De behandeling van zwangere patiënten met primaire hyperparathyreoïdie staat nog steeds ter discussie. Bij geringe klachten en een calciumconcentratie < 3,0 mmol/l wordt conservatieve behandeling geadviseerd middels rehydratie, beperkte calciumname en foetale bewaking.^{10,11} Een lisdureticum kan men geven om de calciumexcretie te verhogen.

De conservatieve behandeling is echter niet altijd succesvol en men ziet dat het risico van obstetrische complicaties duidelijk hoger is indien patiënten geen chirurgische behandeling ondergaan.^{2,3,6,8,9} Bovendien gelden als overwegingen dat de hypercalciëmie post partum bij de kraamvrouw kan verergeren door het wegvallen van het calciumtransport naar de foetus en dat de patiënt in de latere toekomst tóch een operatie zal moeten ondergaan; verder vindt men bij 1-2% van de patiënten bij pathologisch onderzoek aanwijzingen voor een maligniteit.^{2,8}

In de huidige literatuur adviseert men in het 1e trimester conservatieve behandeling en geeft men de voorkeur aan chirurgische interventie in het 2e trimester. Echter, indien de hypercalciëmie persisteert met waarden > 3,0 mmol/l of als ernstige klachten persisteren, wat in onze casus het geval was, wordt parathyreoïdectomie, ongeacht de termijn, aanbevolen.^{3,5,12}

CONCLUSIE

Niet herkende primaire hyperparathyreoïdie bij een zwangere vrouw kan ernstige morbiditeit en sterfte geven bij de moeder en de foetus. Adequate behandeling reduceert het aantal problemen met een factor 4.⁹ Primaire hyperparathyreoïdie kan klachten geven die lijken op hyperemesis gravidarum of kan de klachten daarvan verergeren;³ daarom adviseren wij bij patiënten met hyperemesis gravidarum bepaling van calcium en van geïoniseerd calcium toe te voegen aan het standaardlaboratoriumonderzoek. Bij een verhoogde calciumconcentratie is vervolgens verdere diagnostiek vereist in de richting van primaire hyperparathyreoïdie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 8 februari 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A107

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Hunter D, Turnbull H. Hyperparathyroidism: generalized osteitis fibrosa with observations upon bones, parathyroid tumors and the normal parathyroid glands. *Br J Surg.* 1931;19:203-6.
- 2 Carella MJ, Gossain VV. Hyperparathyroidism and pregnancy: case report and review. *J Gen Intern Med.* 1992;7:448-53.
- 3 Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism during pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:365-76.
- 4 Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2205-14.
- 5 Kohlmeier L, Marcus R. Calcium disorders of pregnancy. *Endocrin Metab Clin North Am.* 1995;24:15-39.
- 6 Kort CK, Schiller HJ, Numann PJ. Hyperparathyroidism and pregnancy. *Am J Surg.* 1999;177:66-8.
- 7 Delmonico FL, Neer RM, Cosimi AB, Barnes AB, Russell PS. Hyperparathyroidism during pregnancy. *Am J Surg* 1976;131:328-37.
- 8 Kelly TR. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery* 1991;110:1028-34.
- 9 Amaya García M, Acosta Fera M, Soto Moreno A, Dios Fuentes E, Navarro González E, Quijada Thong D, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:111-4.
- 10 Hill NC, Lloyd-Davies SV, Bishop A, Goodman JD. Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1989;29:253-5.
- 11 Lowe DK, Orwoll ES, McClung MR. Hyperparathyroidism and pregnancy. *Am J Surg.* 1983;145:611-4.
- 12 Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(Suppl 17):S3-9.