

Svært forhøjet alkalisk fosfatase-niveau i graviditeten

Louise Pagh Winther & Mohammed Khalil

KASUISTIK

Gynækologisk
Obstetrisk Afdeling,
Kolding Sygehus

Alkalisk fosfatase (AF) er et enzym, der findes i mange forskellige væv. Der findes flere end ti specifikke isoenzymer, heriblandt for lever, knogle, nyre og tyndtarm. I graviditeten produceres placental AF (PAF) af syncytiotrofoblasten, hvilket medfører en forhøjelse af total AF-niveauet. Dette stiger gennem graviditeten til en fordobling i tredje trimester, og der sker en to en halv til tre gange yderligere forhøjelse i fødselsdøgnet. To døgn post partum er værdierne fortsat to til to en halv gange højere end ikkegravides niveau [1]. Total AF-niveauet i plasma normaliseres inden 24. uge post partum. Ved meget høje værdier bør man få mistanke om patologi. Forhøjede PAF-værdier kan forekomme uden tilsyneladende obstetrisk patologi. Vi beskriver en sygehistorie med ekstremt forhøjet AF-niveau i tredje trimester.

SYGEHISTORIE

En 29-årig para 1, gravida 2 blev i uge 35 + 3 indlagt med dyb venetrombose i låret og klinisk mistanke om mulig mindre lungeemboli. Patienten blev behandlet med tinzaparin 18.000 IE dagligt. Patienten var disponeret for tromboemboli, idet der var fundet faktor V_{Leiden}-mutation hos hendes mor, mormor og søster; patienten selv havde angiveligt ikke denne mutation. Under indlæggelsen fandt man tilfældigt isoleret forhøjet total AF-niveau på 2.470 E/l (88-269 E/l), en forøgelse på ni gange den øvre grænse for normalniveauet hos gravide, øvrige blodprøver var normale. Hun havde desuden myksødem og blev behandlet med levothyroxin 200 mikrogram × 1. Under indlæggelsen blev der foretaget ekkokardiografi, som viste

normale forhold, og ultralydundersøgelse (UL) af abdomen, som var normal, fraset let hydronefrose på højre nyre.

Patienten blev skannet af en obstetriker, som fandt et normalvægtigt foster med fin tilvækst siden sidst. Der var normalt flow i a. umbilicalis og aa. uterinae. Fraktioneret AF-niveau blev målt i uge 37 + 5 og viste forhøjet PAF-niveau, normalt niveau af knogle- og levertype-AF og ingen tarmlig AF eller andre abnorme AF-bånd. Total AF-niveau blev målt til 2.867 E/l. Fosteret blev skannet flere gange i graviditeten, uden at der blev fundet noget abnormt.

Patienten fødte spontant ved en ukompliceret vaginal fødsel i uge 38 + 0. Total AF-niveau faldt samme dag til 2.634 E/l. Placenta blev sendt til histologisk undersøgelse, og der var ingen større infarkter, korioamnionitis eller neoplastiske fund. Patienten blev fulgt post partum med måling af total AF-niveau, som faldt til normalniveau efter to måneder. Hun fik foretaget en fornyet UL af abdomen post partum, og der var ingen abnorme fund.

DISKUSSION

I sygehistorien kom den forøgede mængde AF fra placenta. Litteraturen er gennemgået systematisk, og der er ikke fundet sammenhæng mellem den akutte tromboemboliske lidelse og de meget forhøjede AF-værdier. Vi fandt syv cases, hvor der var beskrevet ekstremt forhøjet AF i tredje trimester. I to af de tidligere beskrevne cases fandt man ved fraktioneret AF-måling forhøjelse af knogle-AF-niveauet. I én case [2] fandt man, at AF-værdierne ikke faldt helt ned til normalniveauet efter fødslen, og desuden at ikkegravide nære slægtninge også havde forhøjede AF-værdier. Man konkluderede, at meget forhøjede AF-værdier (op til ca. ti gange gravides øvre grænse) uden patologi eller kliniske symptomer sandsynligvis er betinget af genetiske anomalier, der resulterer i længere biologisk halveringstid [2]. I de resterende fire cases fandt man forhøjelse af PAF-niveauet ved fraktioneret AF-måling. I den sidst beskrevne case fandt man helt op til 17 gange forhøjelse af PAF-niveauet [3]. *Bashiri et al* fandt en forhøjelse af PAF-niveauet hos en kvinde, der fødte præterm i uge 36 [4]. I litteraturen er der påvist en statistisk signifikant korrelation mellem eleveret PAF-niveau og præterm fødsel [4, 5].



Gravid kvinde
i tredje trimester.

Ekstremt forhøjet AF-niveau hos gravide kvinder bør altid give anledning til yderligere udredning. Der bør foretages fraktioneret AF-måling for at finde op-rindelsen til den forøgede mængde AF, som ikke blot kan stamme fra placenta, men også fra bl.a. knoglerne eller leveren. Årsagen til den ekstremt forhøjede PAF-værdi er ukendt. I vores sygehistorie fødte kvinden til terminen, og der blev ikke fundet nogen patologisk årsag til det forhøjede PAF-niveau. De PAF-niveauer, der er rapporteret om i publicerede artikler, er ikke fuldt sammenlignelige, men marginalt forhøjede værdier af PAF er, som beskrevet, fundet hos kvinder, der har født præterm [4, 5]. Der bør forskes mere i årsager til forhøjet PAF-niveau, samt om et forhøjet PAF-niveau indgår i patogenesen ved præterm fødsel eller andre patologiske forhold i graviditeten.

KORRESPONDANCE: Louise Pagh Winther, Endelavevej 49, 5500 Middelfart. E-mail: louisejoergen@yahoo.dk

ANTAGET: 28. februar 2011

FØRST PÅ NETTET: 30. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:237-48.
2. Wojcicka-Bentyn J, Czajkowski K, Sienko J et al. Extremely elevated activity of serum alkaline phosphatase in gestational diabetes: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:566-7.
3. Celik H, Tosun M, Cetinkaya MB et al. Markedly elevated serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:705-7.
4. Bashiri A, Katz O, Maor E et al. Positive placental staining for alkaline phosphatase corresponding with extreme elevation of serum alkaline phosphatase during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:211-4.
5. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B et al. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotrophin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:990-6.

Betablokkere adderet til monoterapi med thiazid eller calciumantagonist ved hypertension – en gennemgang af et Cochranereview

Hans Ibsen & Tage Lysbo Svendsen

RESUME

I Cochraneanalysen findes, at der sker et yderligere blodtryksfald på 6-8/4-6 mmHg, når en betablokker adderes til enten et thiazidpræparat eller en calciumantagonist. Propranolol blev i 1964 syntetiseret af sir *James Black*, nobelprismodtager i 1988. Betablokkere er stadig førstevalgspæparat hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens. Bivirkninger og mindre beskyttende effekt på hjerte-kar-komplikationer, sandsynligvis forklaret ved ugunstig effekt på den centrale aortablotryksprofil, gør, at betablokkere, specielt atenolol, ikke længere rutinemæssigt er førstevalg.

I Cochraneanalysen fokuseres der på, i hvor høj grad addering af en betablokker reducerer blodtrykket hos patienter, der har hypertension og allerede er i behandling med enten et thiazidpræparat eller en calciumantagonist.

Forfatterne har vurderet 20 dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser med 3.744 patienter, der havde primær hypertension og et blodtryk på 158/102 mmHg ved indgangen i studiet. Efter en

gennemsnitlig observationstid på syv uger (varierende fra tre til 12 uger) blev der observeret et blodtryksfald på 6-8/4-6 mmHg afhængigt af doseringen af betablokkere.

Det betaadrenerge system blev klarlagt af *Ahlquist* i 1948. Den første betareceptorantagonist, pronethalol og senere propranolol, blev syntetiseret af sir *James Black* i 1964 [1]. På den baggrund – men også for syntesen af cimetidin – modtog han nobelpri-sen i 1988.

Allerede i 1964 påviste *Brian Prichard* [2], at der var en blodtryksnedsættende virkning af propranolol, et medikament, der var designet til at skulle anvendes til profylakse af angina pectoris.

Siden da har der været publiceret et overvældende antal artikler, hvor man har dokumenteret den blodtryksnedsættende effekt af betablokkade og samtidig påvist en reduktion i kardiovaskulære komplikationer [3].

Det er aldrig lykkedes fuldt ud at forklare den antihypertensive virkningsmekanisme af betablokkade

EVIDENSBASERET MEDICIN

Medicinsk Afdeling,
Holbæk Sygehus