



Problem w ciąży

BINDU CHAMARTHI, MD, MICHAEL F. GREENE, MD, ROBERT G. DLUHY, MD

N. Engl. J. Med. 2011;365:843-8

W artykule informacje na temat konkretnej pacjentki zostały przedstawione w kilku blokach (pogrubiona czcionka). Specjalista, odnosząc się do każdej z nich, dzieli się z czytelnikiem swoim sposobem rozumowania (zwykła czcionka). Artykuł kończy komentarz autorów.

Trzydziestodwuletnia kobieta (C II, P I) w 32 tygodniu ciąży zgłosiła się do swojego lekarza położnika z bólem w dolnej części pleców trwającym od dwóch dni. Ból miał nagły początek i stały charakter. Pacjentka nie miała gorączki, dreszczy, objawów dyzurycznych, częstomoczu, dolegliwościom bólowym nie towarzyszyły upławy, krwawienie z dróg rodnych ani żadne inne objawy. Po wykluczeniu porodu przedwczesnego zalecono pacjentce odpoczynek oraz przyjmowanie doraźnie paracetamolu.

U pacjentki będącej w ciąży należy brać pod uwagę wszystkie typowe przyczyny bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, w tym też to, że dolegliwości mogą być bezpośrednio związane z ciążą. Początek porodu rzadko ma nagły charakter, ból zwykle ma postać kolki i często wiąże się z występowaniem innych objawów, takich jak krwista wydzielina z dróg rodnych. W przypadku wątpliwości dotyczących przyczyny bólu pomagają obserwacja i kilkakrotne badanie wewnętrzne oceniające stan szyjki macicy i jej ewentualne zmiany. Ból pochodzenia mięśniowo-szkieletowego jest powszechnym zjawiskiem, a częstość jego występowania rośnie w miarę zaawansowania ciąży na skutek przyrostu masy ciała, rozluźnienia tkanki łącznej spowodowanego zmianami hormonalnymi oraz przesunięcia do przodu środka ciężkości ciężarnej. Zawsze należy brać pod uwagę odmiedniczkowe zapalenie nerek, z jego nagłym początkiem w postaci bólu okolicy lędźwiowej, jednak u tej pacjentki jest mało prawdopodobne, zważywszy na

lokalizację bólu oraz brak gorączki, dreszczy, częstomoczu i objawów dyzurycznych.

Następnego dnia pacjentka wróciła do lekarza prowadzącego ciążę, skarżąc się na nasilenie bólu zlokalizowanego w środkowej i dolnej części pleców, który tym razem promieniował do nadbrzusza. Ciężarna zgłosiła epizod wymiotów, które wystąpiły w godzinach porannych. Nadal nie miała gorączki, dreszczy, potów ani objawów dotyczących układu moczowego, nie występowały także objawy ze strony układu pokarmowego, krwawienie z dróg rodnych ani bóle głowy. W celu dalszej diagnostyki została skierowana na ostry dyżur.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym ciśnienie krwi wynosiło 159/91 mm Hg, tętno 95 na minutę, ciepłota ciała 36,6°C. W badaniu brzucha stwierdzono ciężarną macicą oraz tkliwość w okolicy nadbrzusza, bez objawu Blumberga i obrony mięśniowej. Nie stwierdzono obecności wyczuwalnego palpacyjnie guza, hepatosplenomegalii ani bolesności w okolicy kątów żebrowo-kręgowych.

Potrzeba więcej informacji na temat charakteru bólu. Ból o charakterze kolki może być pochodzenia jelitowego, nerkowego, jego źródłem mogą być drogi żółciowe lub macica. W trzech pierwszych przypadkach objawy u ciężarnej nie będą się różnić od przebiegu choroby u pacjentki niebędącej w ciąży. Chociaż względnie łatwo stwierdzić skurcze macicy, które w czasie ciąży występują często, zwłaszcza w ciąży zaawansowanej, to odróżnienie porodu przedwczesnego od czynności skurczowej niezwiązanej z akcją porodową nie zawsze jest proste. Ból, który nie ma charakteru kolki, może mieć źródło w przydatkach i być objawem na przykład skrętu jajnika.

Liczba krwinek białych 11 700/mm³, hematokryt 29,7%, liczba płytek 275 000/mm³. Stężenie sodu w osoczu wynosiło 135 mmol/l, potasu 4,3 mmol/l, chlorków

Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital (B.C., R.D.G.); Harvard Medical School (B.C., M.F.G., R.G.D), Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital (M.F.G.), Boston. Adres do korespondencji: Dr Bindu Chamarthi, Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School, 221 Longwood Ave., Boston, MA 02115; e-mail: bchamarthi@partners.org.

TABELA

Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych krwi i moczu u ciężarnych i niebędących w ciąży*

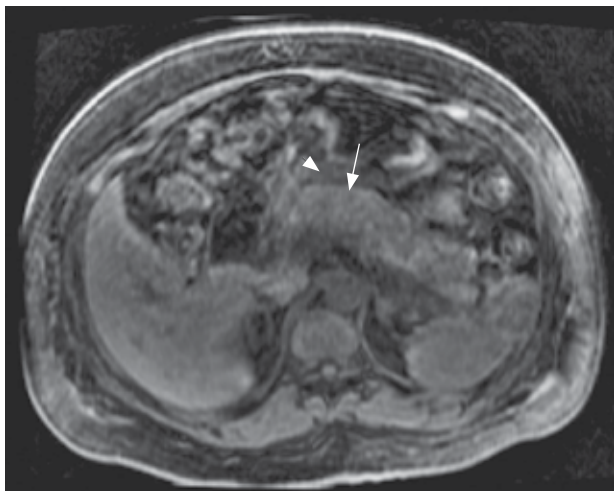
Badanie		Zakres wartości prawidłowych	Przypadek opisany w artykule
	Kobiety niebędące w ciąży ¹	Kobiety w trzecim trymestrze ciąży [†]	
Wapń całkowity w osoczu (mg/dl)	8,8-10,5	Około 8,6-9,2	11,4
Średnia		8,6-8,9	
Albuminy w osoczu (g/dl)	3,6-4,6	2,8-3,6	3,4
Wapń zjonizowany w osoczu (mmol/l)	1,13-1,32	Bez zmian	1,42
Natywny PTH (pg/ml)	11-80	Średnie wartości zakresu dla kobiet niebędących w ciąży	52,6
25-hydroksywitamina D (ng/ml)	25-80	Bez zmian	12
1,25-dihydroksywitamina D (pg/ml)	15-75	Podwojone	96
Białko o właściwościach PTH (pg/ml)	0-12	Zwiększone	<1,5
Triglicerydy (mg/dl)	35-150	2-4-krotnie zwiększone	200
Wapń w moczu (mg/24 h)	<250	2-3-krotnie zwiększone	209
*W celu przeliczenia wartości stężenia wapnia na milimole na litr należy pomnożyć je przez 0,250. W celu przeliczenia wartości triglicerydów na milimole na litr należy pomnożyć je przez 0,01129. W celu przeliczenia wartości 25-hydroksywitaminy D na nanomole na litr należy pomnożyć je przez 2,496. W celu przeliczenia wartości wapnia wydalanego z moczem na milimole na godzinę należy pomnożyć je przez 0,02495. PTH – parathormon.			
[†] Zakres wartości referencyjnych dla kobiet niebędących w ciąży dla laboratorium Brigham and Women's Hospital.			
[‡] Zacukrowane zakresy wartości referencyjnych w trzecim trymestrze ciąży uzyskano z następujących źródeł: wapń całkowity, Pitkin i Gebhardt; ¹ albuminy, Lockitch; ² wapń zjonizowany, Dahlman i wsp., ³ Seely i wsp., ⁴ Kovacs; ⁵ PTH, Dahlman i wsp., ³ Seely i wsp., ⁴ Kovacs; ⁵ 25-hydroksywitamina D, Reddy i wsp., ⁶ 1,25-dihydroksywitamina D, Seely i wsp., ⁴ Kovacs; ⁵ Reddy i wsp., ⁶ Gertner i wsp., ⁷ PTHrP, Kovacs; ⁵ triglicerydy Eddy i wsp., ⁸ Piechota i Staszewski; ⁹ i dobowe wydalanie wapnia z moczem, Seely i wsp., ⁴ Kovacs; ⁵ Reddy i wsp., ⁶ Gertner i wsp., ⁷			

105 mmol/l, dwuwęglanów 21 mmol/l, kreatyniny 0,7 mg/dl (61,8 μ mol/l) i glukozy 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Stężenie wapnia 11,4 mg/dl (2,8 mmol/l) (zakres wartości referencyjnych 8,8-10,5 mg/dl [2,2 do 2,6 mmol/l]), stężenie albumin 3,4 g/dl (zakres wartości referencyjnych 3,6-4,6) (wartości referencyjne dla stężenia wapnia i albumin u kobiet w trzecim trymestrze ciąży przedstawiono w tabeli). Aktywność transaminazy alaninowej 18 U/l (zakres wartości referencyjnych 7-40), transaminazy asparaginowej 45 U/l (zakres wartości referencyjnych 6-40), fosfatazy zasadowej 159 U/l (zakres wartości referencyjnych 27-110), stężenie bilirubiny całkowitej 0,3 mg/dl (5,1 μ mol/l) (zakres wartości referencyjnych 0,3-1,2 mg/dl [5,1-20,5 μ mol/l]), aktywność amylazy 617 U/l (zakres wartości referencyjnych 20-70), lipazy 1261 U/l (zakres wartości referencyjnych 3-60). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono cech typowych dla kamicy żółciowej ani zapalenia pęcherzyka żółciowego. Wątroba, przewód żółciowy wspólny oraz przewody żółciowe wewnątrzwątrobowe miały wygląd prawidłowy. Ze względu na obecność gazów jelitowych zasłaniających trzustkę nie udało się jej uwidocznić w trakcie badania.

Pacjentkę przewieziono do szpitala trzeciego stopnia referencyjności z rozpoznaniem ostrego zapalenia trzustki.

W chwili przyjęcia ciśnienie krwi wynosiło 126/80 mm Hg. Ze względu na wcześniejsze zastosowanie morfiny pacjentka nie miała dolegliwości bólowych, była senna, brzuch w badaniu był miękki. Ponowne badania laboratoryjne wykazały stężenie wapnia wynoszące 11,8 mg/dl (3,0 mmol/l), stężenie albumin 3,3 g/dl, triglicerydów 200 mg/dl (2,2 mmol/l), aktywność lipazy 2008 U/l, a amylazy 833 U/l. Obrazowanie jamy brzusznej metodą rezonansu magnetycznego (MR) wykazało powiększoną, rozlaną, obrzękniętą trzustkę o heterogennym wyglądzie, z zatarciem granic okołotrzustkowej tkanki tłuszczowej oraz niewielką ilością płynu – objawami typowymi w przypadku ostrego zapalenia trzustki (ryc. 1). W cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego stwierdzono prawidłowy pęcherzyk żółciowy oraz nieposzerzone przewody żółciowy i trzustkowy.

Dwie najczęstsze przyczyny ostrego zapalenia trzustki u dorosłych to kamica żółciowa i alkoholizm. Rzadsze przyczyny obejmują przyjmowanie niektórych leków, np. dydanozyny (lek antyretrowirusowy) i kwasu walproinowego (lek przeciwpadaczkowy), hipertriglicerydemie, hiperkalcemię, zakażenie, uraz, niedokrwienie oraz stany prowadzące do niedrożności bańki wątrobowo-trzustkowej, takie jak uchyłki okołobańkowe lub guzy trzustki, lub



RYCINA 1 Obraz MR jamy brzusznej uzyskany bez podania środka cieniującego

Trzustka jest w sposób rozlany powiększona i obrzęknięta (strzałka), z niewielką ilością płynu oraz zatarciem granic tkanki tłuszczowej otaczającej (grot strzałki).

guzy okolicy bańki. Zdarzają się także rzadkie przypadki dziedzicznej postaci zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki rzadko występuje w czasie ciąży, a kiedy już się zdarzy, najczęstszą przyczyną jest patologia dróg żółciowych. Stężenie triglicerydów w osoczu w czasie ciąży wzrasta od dwóch do czterech razy. Ta zmiana u większości ciężarnych pozostaje bez konsekwencji, natomiast w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń gospodarki lipidowej może prowadzić do poważnej hipertriglicydemii i będącego jej skutkiem zapalenia trzustki. U prezentowanej pacjentki stężenie triglicerydów jest prawidłowe.

Zapalenie trzustki może mieć związek ze zwiększonym stężeniem wapnia, które stwierdzono u tej pacjentki. Objaw ten ma szczególne znaczenie, jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że w prawidłowej ciąży stężenie wapnia całkowitego jest niższe od stężenia u kobiet niebędących w ciąży, w przeciwieństwie do wapnia zjonizowanego, którego stężenie w czasie ciąży się nie zmienia. Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii jest nadczynność przytarczyc, wskazane jest zatem przeprowadzenie diagnostyki w tym kierunku. Należy także ocenić stężenie 25-hydroksywitaminy D oraz 1,25-dihydroksywitaminy D, aby wykluczyć możliwość zatrucia witaminą D.

U omawianej pacjentki występowało nadciśnienie indukowane ciążą oraz niedokrwistość, które rozpoznano około 27 tygodnia ciąży. Cztery lata wcześniej stwierdzono u niej kamień w nerce, który został samoistnie wydalony. Nie analizowano składu złogu. Z leków przyjmowała metyldopę (250 mg 2 razy na dobę) oraz codziennie witaminy dla kobiet w ciąży. Pacjentka nie paliła tytoniu, przed ciążą wypijała dwa kieliszki czerwonego wina tygodniowo, w czasie ciąży nie piła alkoholu w ogóle, nie używała narkotyków. W wywiadzie rodzinnym oboje rodzice oraz babcia ze strony ojca

chorowali na cukrzycę typu 2, ojciec chorował na raka prostaty, a u dwóch ciotek ze strony ojca wystąpił rak piersi.

Stężenie wapnia zjonizowanego wynosiło 1,42 mmol/l (zakres wartości referencyjnych 1,13-1,32). Stężenie parathormonu (PTH) w postaci natywnej, które badano w nocy w chwili przyjęcia do szpitala, kiedy stężenie wapnia w osoczu wynosiło 11,1 mg/dl (2,8 mmol/l), oceniono na 52,6 pg/ml (zakres wartości referencyjnych 11-80). Zlecono nawodnienie dożylnie oraz doraźnie przeciwbólowo morfinę. Następnego dnia stężenie wapnia w osoczu wynosiło 10,1 mg/dl (2,5 mmol/l), a stężenie natywnego PTH 85,4 pg/ml, stężenie fosforu 2,3 mg/dl (zakres wartości referencyjnych 2,4-5,0). Stężenie tyreotropiny 1,35 mIU/l, 25-hydroksywitaminy D 12 ng/ml (zakres wartości referencyjnych 30-60), a 1,25-dihydroksywitaminy D 96 pg/ml (zakres wartości referencyjnych 15-75).

Wyniki badań laboratoryjnych wskazują na pierwotną nadczynność przytarczyc. O ile we wstępnym badaniu stężenie parathormonu mieściło się w zakresie normy, to wartość ta była jednak duża, jeśli weźmie się pod uwagę zwiększone stężenie wapnia. W okresie ciąży stężenie PTH zwykle mieści się w dolnych granicach normy lub jej środkowym zakresie. Stężenie 25-hydroksywitaminy D jest u tej pacjentki małe, natomiast 1,25-dihydroksywitaminy D – zwiększone. Chociaż zwiększone stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D jest uznaną przyczyną hiperkalcemii u kobiet niebędących w ciąży, chorych na nowotwory lub choroby ziarniniakowe (np. chłoniaki, sarkoidoza czy gruźlica), u tej chorej zwiększone stężenie tej postaci witaminy D może być odzwierciedleniem fizjologicznych zmian, jakie występują w czasie ciąży. Zwiększone stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D obserwuje się także w nadczynności przytarczyc i jest to spowodowane zwiększoną konwersją 25-hydroksywitaminy D do 1,25-dihydroksywitaminy D. Nasilenie tego procesu może także tłumaczyć zmniejszone stężenie 25-hydroksywitaminy D u prezentowanej chorej, chociaż wartości te są na tyle małe, że mogą wskazywać na towarzyszący niedobór witaminy D. Jeżeli rzeczywiście wystąpiłby u niej deficyt witaminy D, to stężenie wapnia byłoby mniejsze niż zwykle w nadczynności przytarczyc. Współistnienie tych czynników nakazuje szczególną ostrożność w trakcie suplementacji witaminy D u tej chorej.

Zastosowano ścisłą dietę, dożylnie nawodnienie, furosemid oraz kalcytoninę w aerozolu do nosa, co doprowadziło do zmniejszenia stężenia wapnia zjonizowanego do wartości 1,32-1,38 mmol/l. Dolegliwości bólowe ustąpiły. Aktywność lipazy i amylazy stopniowo się zmniejszały. Ze względu na możliwość zapalenia trzustki, jako rzadko występującego działania niepożądanego podczas stosowania metyldopy, odstąpiono od jej podawania. W celu kontroli ciśnienia tętniczego włączono labetalol doustnie. Monitorowano dobrostan płodu, oceniając czynność serca, wykonując codziennie badanie ultrasonograficzne i profil biofizyczny płodu, które były prawidłowe.

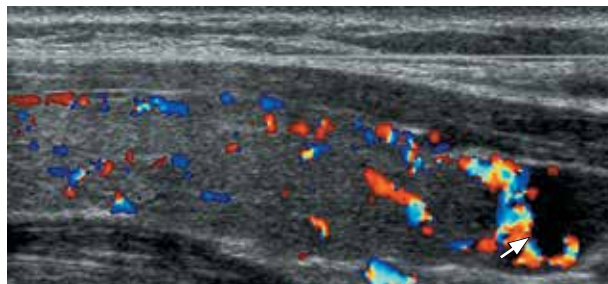
Możliwe, że nadczynność przytarczyc doprowadziła u tej pacjentki do zapalenia trzustki. Kamica nerkowa w wywiadzie sugeruje, że hiperkalcemia występowała u niej od lat. Chociaż objawy ustąpiły, a stężenie wapnia się poprawiło, utrzymuje się niewielka hiperkalcemia i istnieje ryzyko, że może się ona nasilić i dojdzie do powikłań ciąży, włączając wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, poród przedwczesny, zgon wewnątrzmaciczny oraz ciężyczkę u noworodka. Z tego powodu należy rozważyć u omawianej pacjentki leczenie operacyjne. Wykonane przed operacją badania obrazowe mające na celu identyfikację i lokalizację gruczolaka skracają czas trwania operacji i zmniejszają jej inwazyjność. Ponieważ obrazowanie z użyciem substancji radioaktywnych jest przeciwwskazane w czasie ciąży, preferowaną techniką będzie badanie ultrasonograficzne obszaru szyi.

W badaniu ultrasonograficznym szyi stwierdzono hipoechogenną zmianę o średnicy 1,1 cm w okolicy dolnego brzegu lewego płata tarczycy (ryc. 2). Po wyciszeniu stanu zapalnego trzustki, kiedy możliwe było karmienie doustne, pacjentkę poddano leczeniu operacyjnemu – w znieczuleniu ogólnym wycięto gruczolaka lewej dolnej przytarczycy, bez powikłań. Przed resekcją zmiany oraz 10 minut po jej usunięciu pobrano krew z żyły szyjnej wewnętrznej. Stężenie PTH zmniejszyło się z 344 do 60,7 pg/ml.

Większość przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc spowodowana jest pojedynczym gruczolakiem przytarczyc. W śródoperacyjnym monitorowaniu stężenia PTH w osoczu wykorzystano krótki okres półtrwania hormonu (3 do 4 minut) oraz dostępność szybkich testów laboratoryjnych. Zmniejszenie stężenia PTH o ponad 50% uważane jest za potwierdzenie skutecznego usunięcia gruczolaka. Konieczna jest kooperacyjna kontynuacja monitorowania stężenia wapnia w osoczu u tej pacjentki.

Po zabiegu stężenie wapnia w osoczu u pacjentki znormalizowało się i pozostawało prawidłowe do końca ciąży. Zalecono przyjmowanie 600 mg węglanu wapnia z 200 IU witaminy D dwa razy na dobę oraz dodatkowo 400 IU witaminy D₃ raz na dobę. Aktywność lipazy i amylazy stopniowo się normalizowały. Pacjentka pozostała w szpitalu w celu dalszego nadzoru ze względu na łagodny stan przedrzucawkowy. W 37,5 tygodnia ciąży, ze względu na wzrost ciśnienia tętniczego krwi do 152/104 mm Hg, mimo leczenia labetalolem, zdecydowano o indukcji porodu. Z powodu braku postępu porodu wykonano cięcie cesarskie. Urodziła się zdrowa dziewczynka. Stężenie wapnia w pętlę utrzymywało się na prawidłowym poziomie. Po kursie 50 000 jednostek ergokalcylferolu podawanego raz na tydzień przez 8 tygodni stężenie 25-hydroksywitaminy D wzrosło do 30 ng/ml. U pacjentki w pętlę utrzymywało się nadciśnienie wymagające kontynuacji leczenia hipotensyjnego, poza tym jej stan nie budził zastrzeżeń.

U chorych niebędących w ciąży odnotowano związek między nadczynnością przytarczyc a częstszym występo-



RYCINA 2 Obraz ultrasonograficzny szyi

Hipoechogenna zmiana o wymiarach 11 mm x 9 mm x 7 mm widoczna w okolicy dolnego brzegu lewego płata tarczycy (strzałka).

waniem nadciśnienia tętniczego, jednak mechanizm tej zależności nie został zidentyfikowany. Wpływ usunięcia przytarczyc na ciśnienie krwi u tych chorych nie jest jasny.

Komentarz

Pierwotna nadczynność przytarczyc rzadko występuje w czasie ciąży – rzeczywista częstość jej występowania nie jest znana. Ponieważ wiele przypadków przebiega bezobjawowo, nie są one diagnozowane u ciężarnych. Ponadto sama ciąża wiąże się ze zmianami stężenia wapnia oraz hormonów regulujących gospodarkę wapniową, takich jak PTH, co może maskować objawy nadczynności przytarczyc. W tym przypadku obecność hiperkalcemii była ważnym objawem, gdyż pozostawała w sprzeczności z oczekiwanym w czasie ciąży zmniejszeniem stężenia wapnia całkowitego.

Powikłania wynikające z pierwotnej nadczynności przytarczyc u ciężarnych są znaczące, ich wystąpienie odnotowano u 67% chorych matek oraz 80% płodów i noworodków, zwykle w przypadkach ciężkiej hiperkalcemii¹⁰ (wzrost stężenia wapnia o około 2 mg/dl [0,5 mmol/l] lub więcej ponad normę dla ciąży). Powikłania płodowe związane z nadczynnością przytarczyc u matki obejmują wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, małą masę urodzinową, poród przedwczesny, zgon wewnątrzmaciczny, poronienia oraz ciężyczkę noworodków. Powikłania matczyne są podobne jak w przypadkach występujących poza ciążą, włączając kamice nerkową, zapalenie trzustki, choroby kości, zmiany stanu psychicznego oraz przełom hiperkalcemiczny. Zapalenie trzustki w czasie ciąży zdarza się rzadko, występuje w około 0,03% ciąż.⁸ O ile w niektórych doniesieniach – najczęściej na podstawie serii przypadków – sugerowano związek między pierwotną nadczynnością przytarczyc a zapaleniem trzustki,^{11,12} to w badaniu populacyjnym nie wykazano zwiększenia częstości zachorowań na zapalenie trzustki wśród chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc w porównaniu z grupą kontrolną.¹³

Aby prawidłowo diagnozować ciężarną z hiperkalcemią, należy rozumieć zmiany, jakie zachodzą w prawi-

dłowej ciąży w stężeniach wapnia i witaminy D (tabela). W okresie ciąży następuje przesunięcie wapnia z krążenia matki do płodu, aby mogło dojść do mineralizacji rozwijającego się układu kostnego dziecka. Zapotrzebowanie na wapń u płodu rośnie przede wszystkim w trzecim trymestrze, ale organizm matki zaczyna adaptować się do tego już na wczesnych etapach ciąży. Przesunięcie wapnia z krążenia matki do płodu może mieć wpływ na względną hipokalcemię u matki, jednak obserwowane w czasie ciąży zmniejszenie stężenia wapnia całkowitego w organizmie matki jest przede wszystkim spowodowane zmniejszeniem stężenia albumin w osoczu i, w konsekwencji, zmniejszenia frakcji wapnia związanego z albuminami.¹ Stężenie wapnia zjonizowanego pozostaje w czasie ciąży bez zmian.^{3,4} Monitorowanie stężenia natywnego PTH w przebiegu ciąży wykazało, że na początku to stężenie plasuje się w zakresie niskich wartości normy, aby w terminie porodu wzrosnąć do wartości środkowych zakresu normy.³⁻⁵

Głównym mechanizmem adaptacyjnym organizmu matki do zwiększonego zapotrzebowania płodu na wapń jest zwiększenie wchłaniania wapnia, proces, w którym pośredniczy 1,25-dihydroksywitamina D, której stężenie także się zwiększa w czasie ciąży. Wzrost ten następuje na początku ciąży, następnie stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D utrzymuje się na poziomie dwukrotnie wyższym niż przed ciążą.^{4,7} Zwiększenie stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D spowodowane jest zależnym od PTH wzrostem 1 α -hydroksylazy, głównie w nerkach matki, ale także w łożysku, doczesnej oraz nerkach płodu.⁵ W czasie ciąży wzrasta filtracja kłębuszkowa (glomerular filtration rate, GFR), a zatem zwiększa się także wydalanie wapnia z moczem, co jest dodatkową odpowiedzią na zwiększone wchłanianie tego pierwiastka w jelitach.⁷ Stężenie wapnia w moczu ciężarnych jest zwykle dwa do trzech razy większe niż u kobiet niebędących w ciąży^{4,7} i może przybierać wartości, które normalnie zostałyby uznane za hiperkalciurię.⁷ Pozostałe hormony odpowiedzialne za homeostazę wapniową, których stężenie zmienia się w czasie ciąży, przedstawiono w tabeli. Białko o właściwościach parathormonu (PTH-related protein) pobudza łożyskowy transport wapnia u płodu,¹⁴ może także odgrywać pewną rolę w ochronie układu kostnego matki.^{5,15} Kalcitonina może mieć podobne znaczenie, chroniąc szkielet matki przed nadmierną resorpcją.⁵

Sposób postępowania w przypadkach nadczynności przytarczyc u kobiet w ciąży jest różny i zależy od obecności lub nie objawów, ich nasilenia, wieku ciążowego oraz preferencji pacjentki. W przypadku łagodnej, bezobjawowej hiperkalcemii (tj. stężenie wapnia oscyluje wokół wartości prawidłowych dla ciąży) najrozsądniejsze jest postępowanie zachowawcze, oczekiwanie i obserwacja. Aby zapobiec odwodnieniu, zaleca się przyjmowanie większej ilości soli i płynów. W przypadkach o cięższym przebiegu konieczne jest nawadnianie dożylnie izotonicznym roztworem soli. Furosemid promuje wydalanie wapnia przez nerki i może być przydatny w leczeniu pacjentek z roz-

poczynającą się hiperkalcemią, przed jego zastosowaniem konieczne jest odpowiednie uzupełnienie płynów. Kalcitonina, sklasyfikowana przez Food and Drug Administration jako lek kategorii C (oznacza to lek, którego badania na zwierzętach wykazały działanie szkodliwe dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi, potencjalne korzyści mogą uzasadniać zastosowanie leku u ciężarnych mimo potencjalnego ryzyka), stosowana dożylnie lub domięśniowo może przynieść gwałtowne zmniejszenie stężenia wapnia, jednak z powodu szybkiego rozwoju tachyfilaksji nie może być stosowana w długotrwałym leczeniu. Bisfosfoniany przechodzą przez łożysko i są w czasie ciąży przeciwwskazane ze względu na obawy związane z ich wpływem na rozwój kości u płodu.

Resekcja przytarczyc jest jedynym definitywnym leczeniem i zalecana jest w przypadkach ciężkiej, objawowej hiperkalcemii. Drugi trymestr jest najlepszym okresem na leczenie operacyjne, jednak u kobiet, u których inne postępowanie nie przynosi rezultatów, interwencja zabiegowa może być uzasadniona bez względu na wiek ciąży. We wszystkich przypadkach nadczynności przytarczyc u matki należy ściśle monitorować noworodki w celu wykrycia objawów hipokalcemii wynikającej z supresji wytwarzania PTH przez przytarczyce noworodka. Mogą się one pojawić dopiero kilka godzin po urodzeniu.

Przedstawiony przypadek podkreśla potrzebę szerokiej diagnostyki różnicowej problemów występujących w czasie ciąży oraz interpretacji wyników badań laboratoryjnych w kontekście złożonych zmian metabolicznych zachodzących w czasie ciąży. U prezentowanej pacjentki bóle pleców i brzucha okazały się objawami zapalenia trzustki spowodowanego hiperkalcemią, która z kolei wynikała z nadczynności przytarczyc. Stwierdzenie hiperkalcemii i nieadekwatnego dla ciąży „prawidłowego” stężenia natywnego PTH doprowadziło do rozpoznania pierwotnej nadczynności przytarczyc, a leczenie operacyjne przeprowadzone w drugim trymestrze ciąży przyniosło dobre wyniki zarówno dla matki, jak i dziecka.

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu. Stosowne oświadczenie autorów jest dostępne wraz z pełnym tekstem tego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

From the New England Journal of Medicine 2011; 365: 843-48. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011, 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENNICTWO

1. Pitkin RM, Gebhardt MP. Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:775-8.
2. Lockitch G. Clinical biochemistry of pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34:67-139.
3. Dahlman T, Sjöberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:393-8.
4. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, Weldon DK, Graves SW. A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:214-7.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 41