

Primary hyperparathyroidism in pregnancy

พญ.สุภัทสา เลิศล้ำ
พญ.นลินี ขวนไชยะกุล
อ.พญ.ธนวรรณ คงมาลัย

ภาวะต่อมพาราไทรอยด์สังเคราะห์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้นแบบปฐมภูมิ (primary hyperparathyroidism; PHPT) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในหญิงตั้งครรภ์ พบเพียงร้อยละ 1.4 ของผู้ป่วยทั้งหมดหรือมีอุบัติการณ์ประมาณ 8 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี(1) แม้ว่าพบน้อยแต่ก็มีความสำคัญเนื่องจากทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารกได้สูงถึงร้อยละ 67 และร้อยละ 80 ตามลำดับ(2) การวินิจฉัยและรักษาอย่างเหมาะสมจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทั้งในมารดาและทารกได้

กลไกการควบคุมสมดุลแคลเซียมในหญิงตั้งครรภ์

ระหว่างตั้งครรภ์ปริมาณสารน้ำในเลือดที่เพิ่มขึ้น ระดับอัลบูมินในเลือดที่ลดลง ร่วมกับการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะมากขึ้น ทำให้มารดามีระดับ total calcium ในเลือดลดลง แต่ระดับ ionized calcium และ albumin-adjusted total calcium ยังอยู่ในระดับเดียวกับขณะไม่ตั้งครรภ์ นอกจากนี้ความต้องการแคลเซียมที่มากขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ทำให้มีการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น สอดคล้องกับระดับ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ที่เพิ่มขึ้น จากการที่มารดามีการทำงานของเอนไซม์ $1-\alpha$ hydroxylase มากขึ้น(3) ฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่ระดับ parathyroid hormone-related protein (PTHrP) จะสูงขึ้นตลอดการตั้งครรภ์(4)

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงมีความหลากหลายขึ้นอยู่กับระดับแคลเซียมในเลือด ผู้ป่วยร้อยละ 50-80 ไม่มีอาการและตรวจพบระดับแคลเซียมในเลือดสูงเพียงเล็กน้อย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะได้รับ การวินิจฉัยจากการตรวจพบแคลเซียมในเลือดสูงโดยบังเอิญ(2, 5) ผู้ป่วยบางรายมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ซึ่งเป็นอาการที่พบได้ในหญิงตั้งครรภ์ปกติ ทำให้ไม่ได้รับการวินิจฉัย มีส่วนน้อยที่จะมาพบแพทย์ด้วยตัวอ่อนอักเสบเฉียบพลันหรือภาวะแคลเซียมสูงวิกฤต (hypercalcemic crisis)

ภาวะแทรกซ้อนต่อการตั้งครรภ์

ภาวะแทรกซ้อนในมารดา : พบมีรายงานสูงถึงร้อยละ 67 โดยนี้ในทางเดินปัสสาวะพบมากที่สุด (ร้อยละ 24-36) รองลงมาคือการเปลี่ยนแปลงของกระดูกทางรังสีวิทยา ร้อยละ 13-19 และภาวะตัวอ่อนอักเสบ ร้อยละ 7-13 ซึ่งสูงกว่าที่พบมีรายงานในประชากรทั่วไปที่ได้รับการวินิจฉัย PHPT ที่เกิดเพียงร้อยละ 1-2, อาการแพ้ท้องรุนแรง (hyperemesis gravidarum), ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia), hypercalcemic crisis ที่มักพบสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงมากกว่า 14 mg/dl และในช่วงหลังคลอดอาจพบแคลเซียมในเลือดสูงมากขึ้น เนื่องจากไม่มีการส่งแคลเซียมผ่านรกไปยังลูกอีก(2, 6)

ภาวะแทรกซ้อนในทารก : ทารกที่มารดาได้รับการวินิจฉัย PHPT แต่ไม่ได้รับการรักษา พบมีรายงานภาวะแทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 80 และทารกที่มารดาได้รับการรักษาแบบ conservative พบมีรายงานภาวะแทรกซ้อนได้ถึงร้อยละ 50-53 โดยมีรายงานการเสียชีวิตของทารกเมื่อแรกคลอด (neonatal death) สูงถึงร้อยละ 27-31 (7, 8) นอกจากนี้ยังพบมีรายงานภาวะแทรกซ้อนอื่น ได้แก่ ทารกเสียชีวิตในครรภ์, แท้ง ซึ่งมีอุบัติการณ์สูงขึ้น 3.5 เท่าเมื่อเทียบกับการตั้งครรภ์ในประชากรทั่วไป โดยส่วนใหญ่จะเกิดภายในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ และพบว่าภาวะแท้งสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมในเลือดของมารดาที่

สูงมากกว่า 11.4 mg/dl โดยมีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะแท้งถึงร้อยละ 72 ที่ระดับแคลเซียมในเลือดสูงมากกว่า 11.4 mg/dl(6, 8), คลอดก่อนกำหนด, ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์, ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยและภาวะแคลเซียมต่ำในทารกแรกเกิด (neonatal hypocalcemia) (2, 7) โดยพบมีรายงาน neonatal hypocalcemia ในทารกที่เกิดจากมารดาที่ไม่ได้รับการรักษา ร้อยละ 50 ส่วนใหญ่จะเป็นเพียง transient hypocalcemia แต่ก็พบมีส่วนน้อยที่มีแคลเซียมในเลือดต่ำนานหลายเดือนหรือ กลายเป็น permanent hypocalcemia ในที่สุด

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจพบระดับแคลเซียมในเลือดสูง ฟอสเฟตในเลือดต่ำร่วมกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือสูง ซึ่งถือว่าผิดปกติ (inappropriately normal) สำหรับการหาตำแหน่งของต่อมพาราไทรอยด์ที่ผิดปกติขณะตั้งครรภ์ทำได้ ยาก เนื่องจากสารรังสีจากการทำ computed tomography scan และ 99mTc-Sestamibi parathyroid scan สามารถผ่าน ไปสู่ทารกในครรภ์ได้ การทำอัลตราซาวด์ต่อมพาราไทรอยด์จึงเป็นวิธีที่ดีที่สุด เนื่องจากทำได้ง่ายและปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามการทำอัลตราซาวด์ต่อมพาราไทรอยด์มีความไวเพียงร้อยละ 69 เท่านั้นแต่มีความจำเพาะถึงร้อยละ 94(2, 6) ในกรณี ที่ไม่สามารถหาตำแหน่งที่มีความผิดปกติก่อนผ่าตัดได้ แนะนำให้ทำ bilateral neck exploration

การวินิจฉัยแยกโรค

ควรวินิจฉัยแยกกับโรค Familial hypocalciuric hypocalcemia (FHH) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูง ไม่มากร่วมกับมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงเพียงเล็กน้อยหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งพบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วย FHH มีระดับ แคลเซียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม

นอกจากนี้ PHPT ในหญิงตั้งครรภ์ มักพบในผู้ป่วยอายุน้อยจึงต้องมองหาโรคในกลุ่ม familial PHPT ซึ่งพบได้ร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วย PHPT ทั้งหมดด้วย ได้แก่ MEN1, MEN2A, MEN4, hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, familial isolated hyperparathyroidism และ FHH

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางในการรักษาโรคนี้ระหว่างตั้งครรภ์ที่ชัดเจน การรักษาพิจารณาจากอายุครรภ์ที่วินิจฉัย ความรุนแรงของอาการ อาการแสดงและระดับแคลเซียมในเลือดมารดาเป็นสำคัญ

● การรักษาด้วยยา

พิจารณาในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีอาการของ PHPT ร่วมกับมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงเพียงเล็กน้อย (โดยทั่วไป < 12 mg/dL) ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยการให้สารน้ำทดแทนอย่างเพียงพอ อาจพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretics เพื่อเพิ่มการขับแคลเซียมออกทางไตได้ร่วมกับการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมต่ำ การให้ยาลดระดับแคลเซียมในเลือดชนิด อื่นๆ เช่น

- Oral phosphate ไม่แนะนำเนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด soft tissue calcification
- Calcitonin (category C) เป็นยาที่ปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากยาไม่ผ่านรก สามารถลดระดับแคลเซียมใน เลือดได้แต่มีข้อจำกัดเรื่อง tachyphylaxis
- Cinacalcet (category C) ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวในหญิงตั้งครรภ์

- Bisphosphonate (category D): ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากยาผ่านรกได้ มีผลรบกวนการสร้างกระดูกของทารกในครรภ์ (fetal endochondral bone formation)

หากรักษาด้วยการให้ยาต้องมีการติดตามอาการของมารดา ทารกในครรภ์และระดับแคลเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด ถ้าแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นหรืออาการแย่ลงต้องพิจารณาผ่าตัด parathyroidectomy

- **การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์**

แนะนำการผ่าตัด parathyroidectomy ในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ เนื่องจากการผ่าตัดในช่วงไตรมาสแรกจะทำให้ทารกมีความเสี่ยงที่จะได้รับ teratogenic effect จากการดมยาสลบระหว่างการผ่าตัดและการผ่าตัดในไตรมาสที่ 3 อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดได้ โดยปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปถึงระดับแคลเซียมในเลือดที่ควรผ่าตัด แต่ให้พิจารณาร่วมกับปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุครรภ์ที่วินิจฉัย ความรุนแรงของอาการ ทารกในครรภ์และความพร้อมของศัลยแพทย์ เป็นต้น

Reference:

1. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, Britten FL, Lust K. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):721-9.
2. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(6):365-76.
3. Malekar-Raikar S, Sinnott BP. Primary hyperparathyroidism in pregnancy-a rare cause of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review. *Case Rep Endocrinol.* 2011;2011:520516.
4. Melmed S PK, Larsen PR et al. *Williams Textbook of Endocrinology* 13th edition 2016.
5. DiMarco AN, Meeran K, Christakis I, Sodhi V, Nelson-Piercy C, Tolley NS, et al. Seventeen Cases of Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: A Call for Management Guidelines. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):1009-21.
6. Som M, Stroup JS. Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2011;24(3):220-3.
7. Kelly TR. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery.* 1991;110(6):1028-33; discussion 33-4.
8. Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):104-9.