

ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ & ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

ΣΤΕΛΙΟΣ Κ. ΤΙΓΚΑΣ

Επικ. Καθηγητής Ενδοκρινολογίας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εκπαιδευτικό Σεμινάριο - Διαταραχές της Οξοβασικής Ισορροπίας & των Ηλεκτρολυτών: Από τη Θεωρία στην Πράξη. Ιωάννινα, 22-24 Ιαν 2016

ΘΕΜΑΤΑ

Φυσιολογία: ομοιοστασία Ca^{++}

Υπερασβεστιαμία:

αίτια – διαφορική διάγνωση – αντιμετώπιση

- 1παθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Υπερασβεστιαμία των κακοήθων νεοπλασμάτων

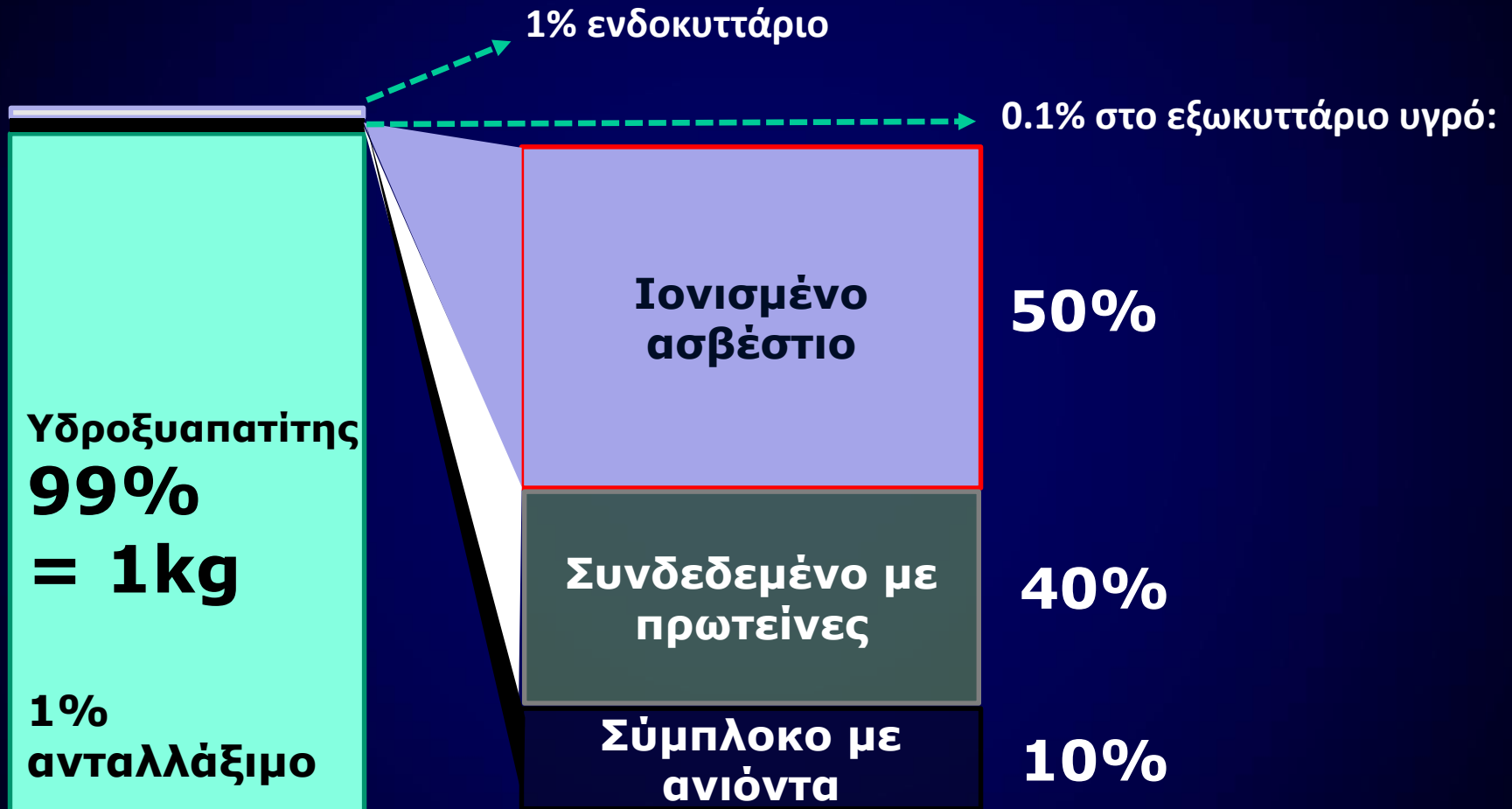
Υπασβεστιαμία:

αίτια - διαφορική διάγνωση - αντιμετώπιση

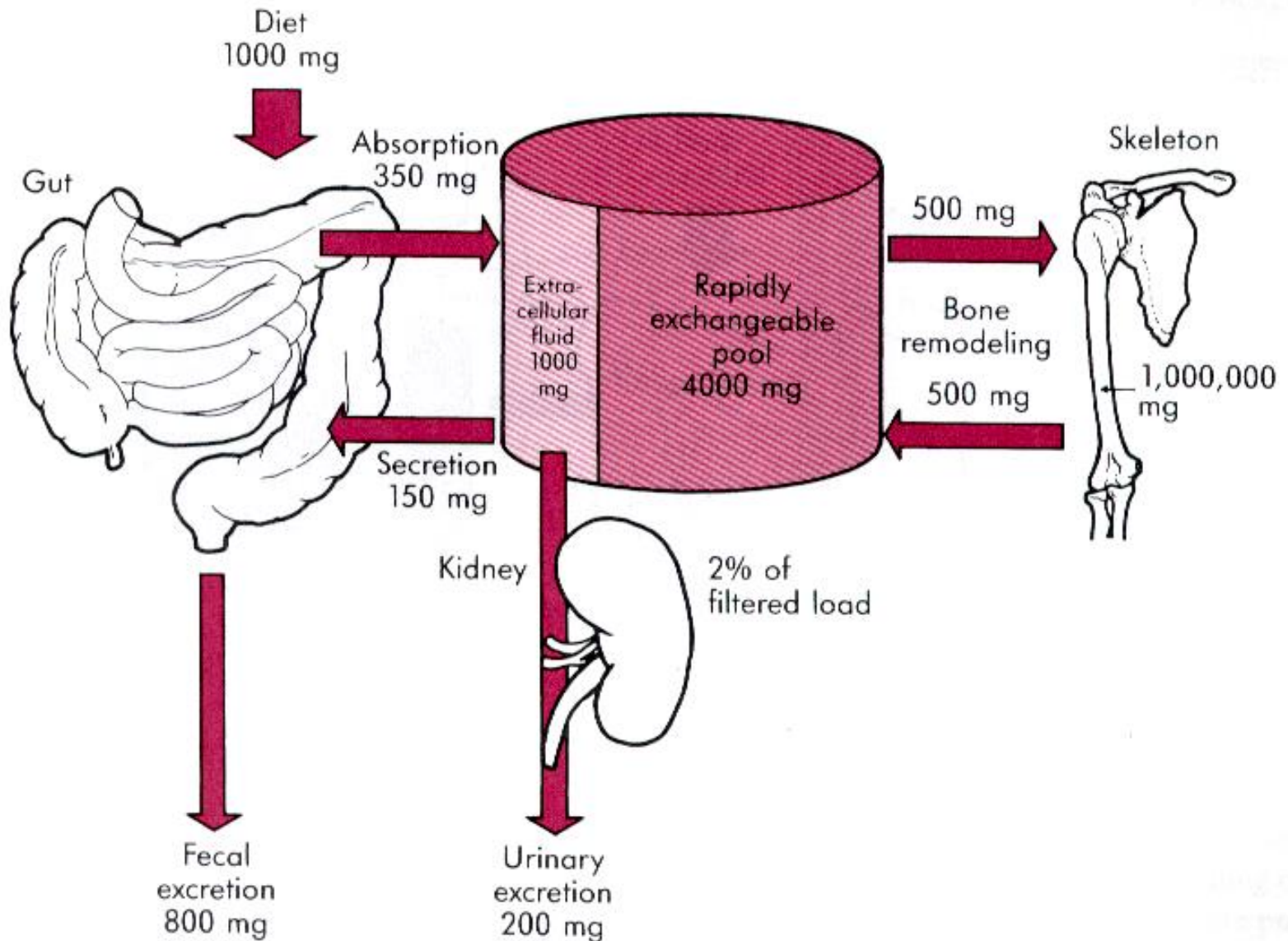
Βιολογικές λειτουργίες του Ca

- Κυτταρική σήμανση - Νευρομεταβίβαση
- Μυική λειτουργία
- Πήξη
- Συστατικό ενζυμικών συστημάτων
- Μεμβρανική λειτουργία
- Έκκριση – παραγωγή ορμονών
- Δομικός ρόλος - οστεοποίηση

Κατανομή του Ca^{++} στον οργανισμό



Ισοζύγιο ασβεστίου



– **Ολικό ασβέστιο:**

(~ 8.5 – 10.5 mg/dl)

ιονισμένο

+

συνδεδεμένο με πρωτείνες

+

συνδεδεμένο με ανιόντα

– **Διορθωμένο ασβέστιο:**

- ↓ αλβουμίνη ⇒ ↓ συνδεδεμένου με πρωτείνη [Ca], ιονισμένο [Ca] φυσ.
- Διορθωμένο [Ca] mg/dL =
= μετρούμενο ολικό [Ca] (mg/dl) + 0.8 mg/dl x (4 – αλβουμίνη g/dL)



Αλκάλωση:

↑ δεσμευμένου με πρωτείνη Ca^{++}
↓ **ιονισμένου** Ca^{++}

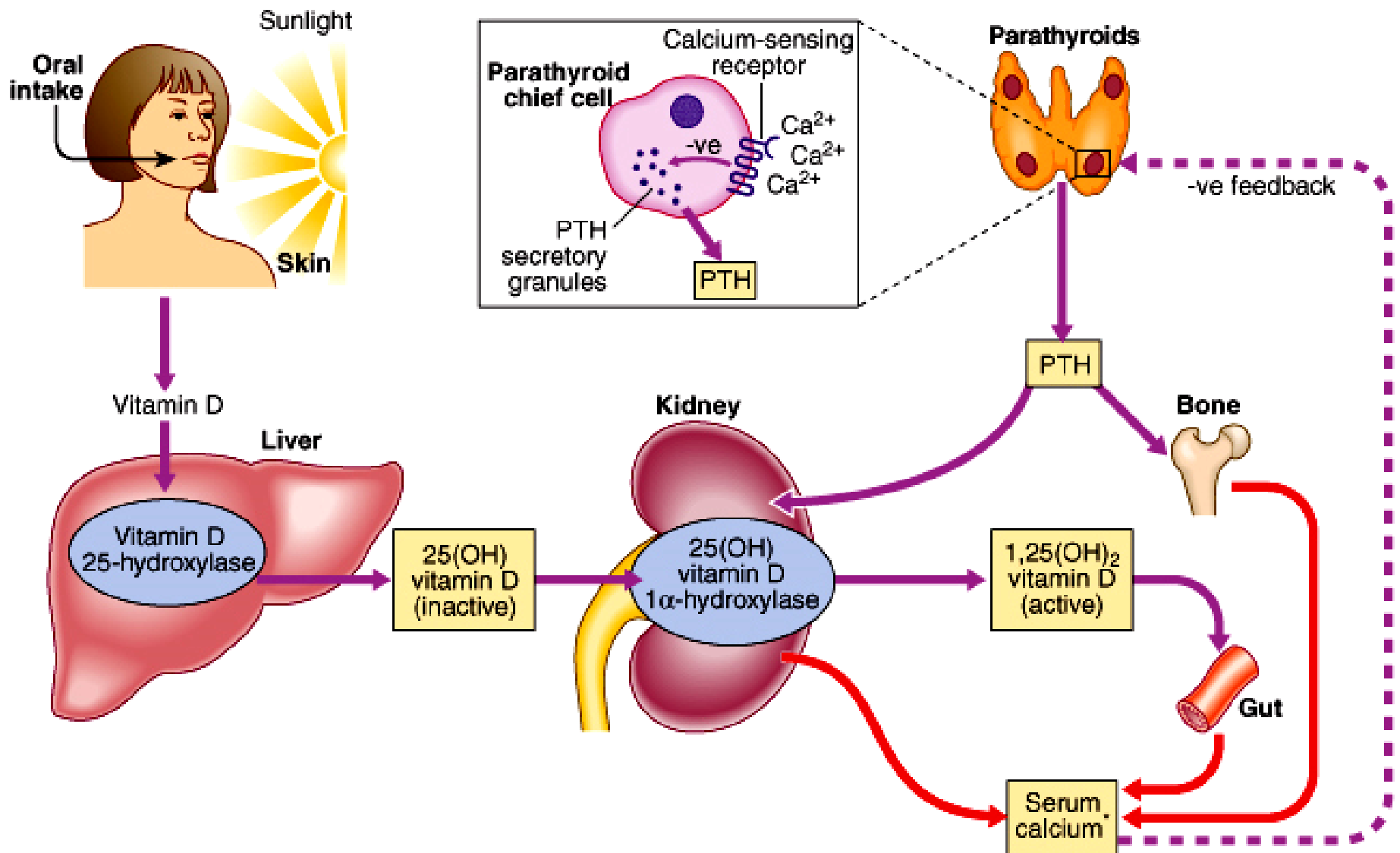
pH 7.45

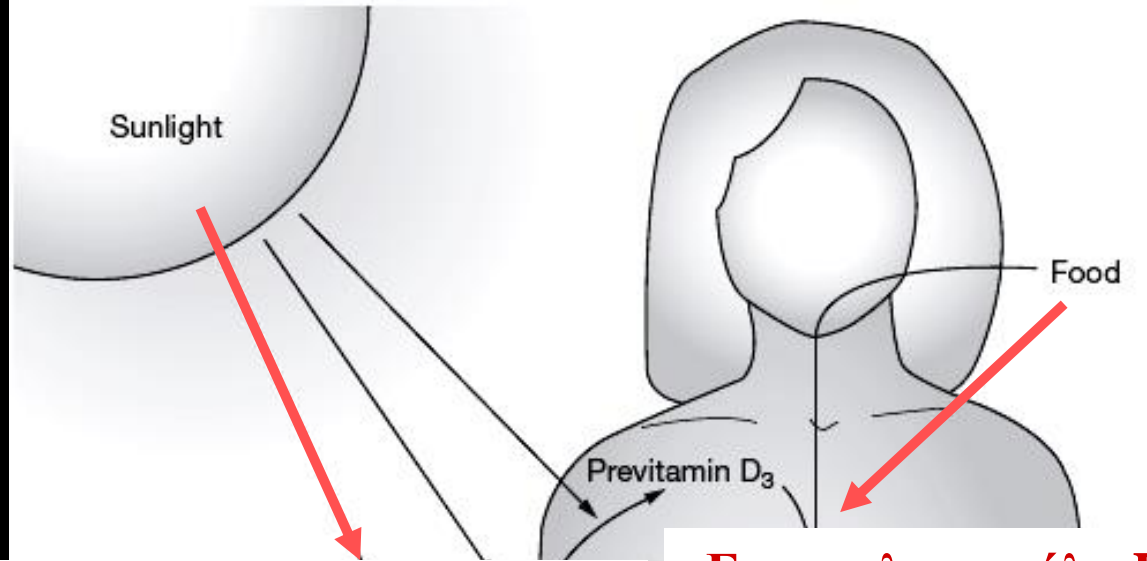
pH 7.35



Οξέωση:

↓ δεσμευμένου με πρωτείνη Ca^{++}
↑ **ιονισμένου** Ca^{++}



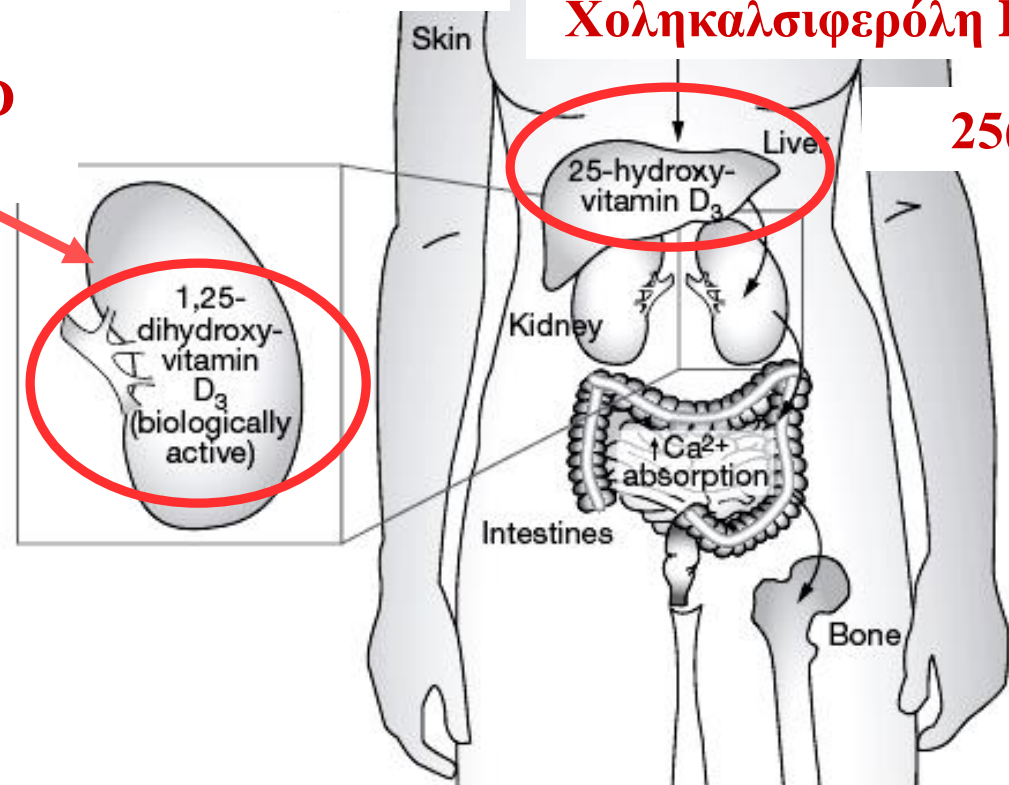


7-δευδροχοληστερόλη

Εργοκαλσιφερόλη D2
Χοληκαλσιφερόλη D3

Ενεργός βιταμίνη D
1,25(OH)₂ Vit D₃

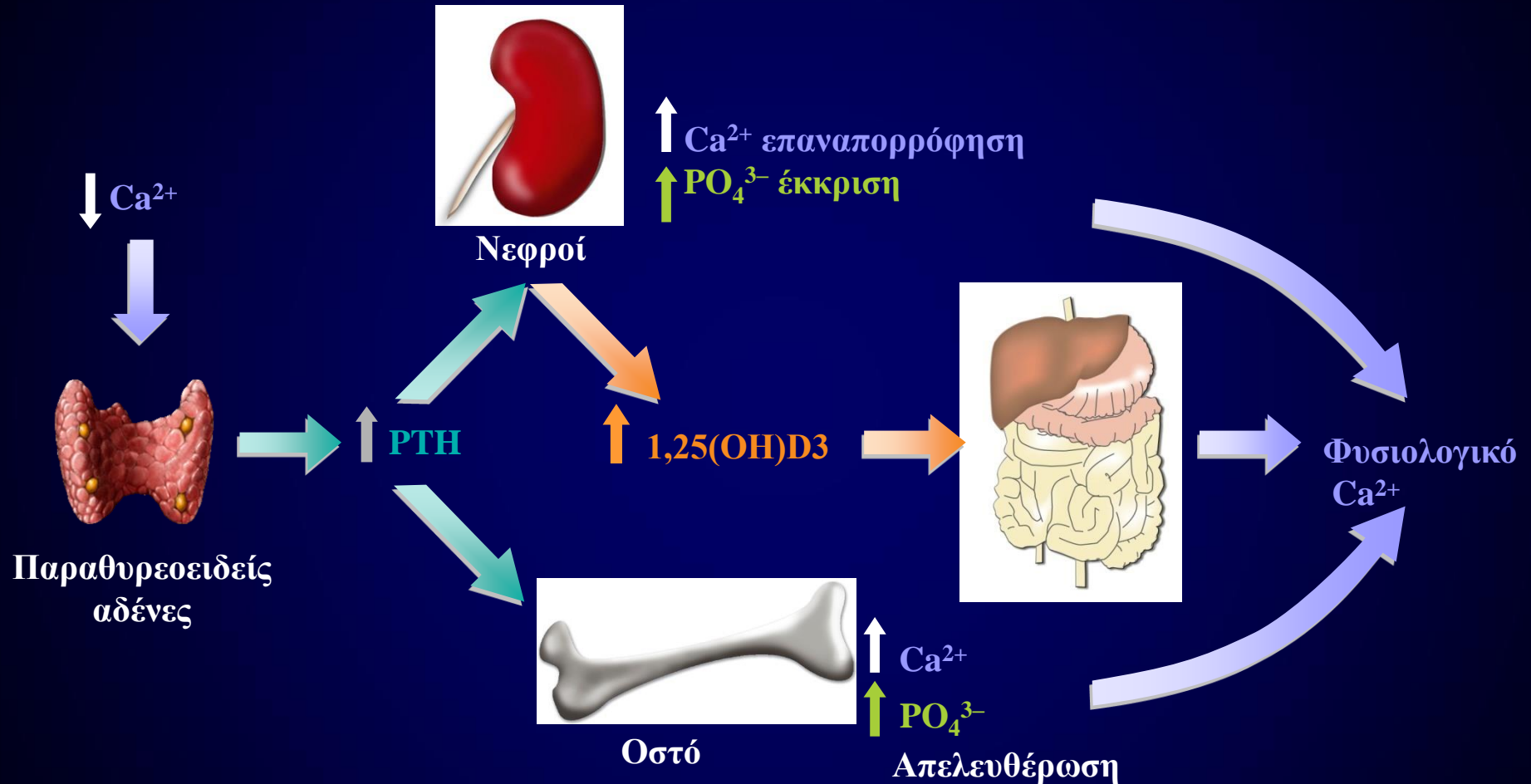
25(OH) Vit D₃



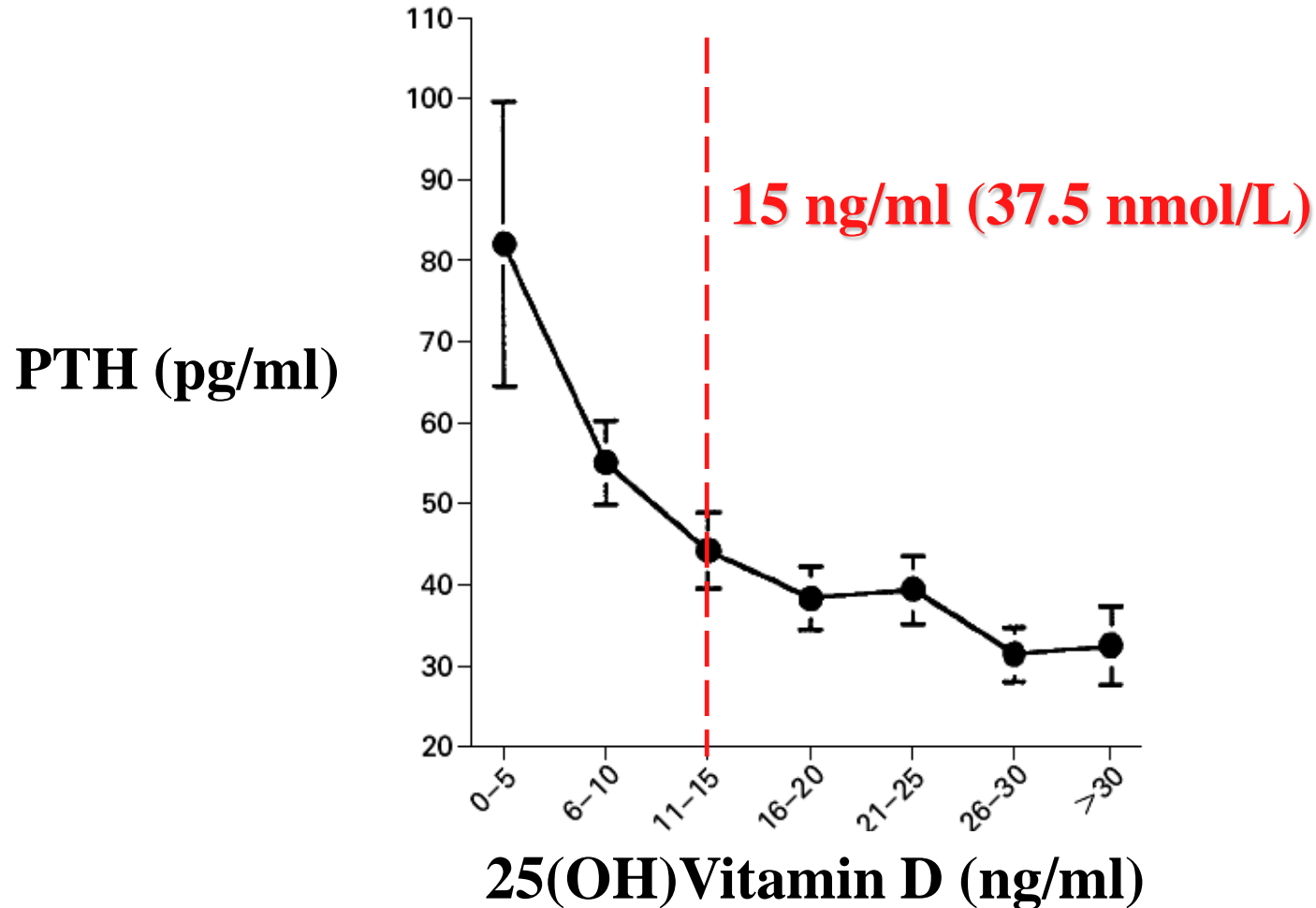
Παραθορμόνη (ΡΤΗ)

- Διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου (Ca) και φωσφόρου (P)
- Πεπτίδιο 84 αμινοξέων, δρά σε υποδοχείς σε νεφρούς & οστά
- Η έκκριση της διεγείρεται από:
 - ↓ Ca στο πλάσμα
 - ↑ P στο πλάσμα
 - ↓ ενεργού Vit D στο αίμα

Μεταβολισμός Ca^{++} : PTH και VitD



Η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί 2παθή υπερπαραθυρεοειδισμό

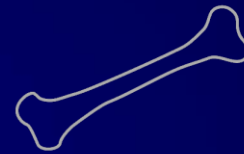


ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Μηχανισμός υπερασβεστιαμίας

Υπερασβεστιαμία μπορεί να προκύψει μέσω:

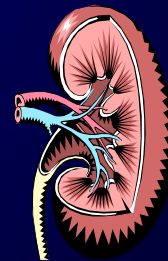
- ↑ της οστικής απορρόφησης



- ↑ απορρόφησης ασβεστίου από το πεπτικό



- ↓ της απέκκρισης Ca^{++} από τους νεφρούς



Υπερασβεστιαμία: αίτια

- Εξαρτώμενη από την PTH
 - Σχετιζόμενη με την Vit D
 - Κακοήθη νεοπλάσματα
 - Φάρμακα
 - Ενδοκρινοπάθειες
 - Γενετικές διαταραχές
 - Άλλα αίτια
- ↑ Ca σε τυχαίο έλεγχο:
συχνά υπερπαραθ/σμός
 - σοβαρή υπερασβεστιαμία:
νεοπλάσματα στο 50%
 - αν νεόπλασμα ⇒ συνήθως
εμφανές αίτιο

↑ [Ca] εξαρτώμενη από την PTH

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

- Σποραδικός
- Οικογενής
 - MEN I (menin)
 - MEN IIA (ret)
 - HPT – JT (Parafibromin)
 - FHH (CaSR)

Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (XNA)

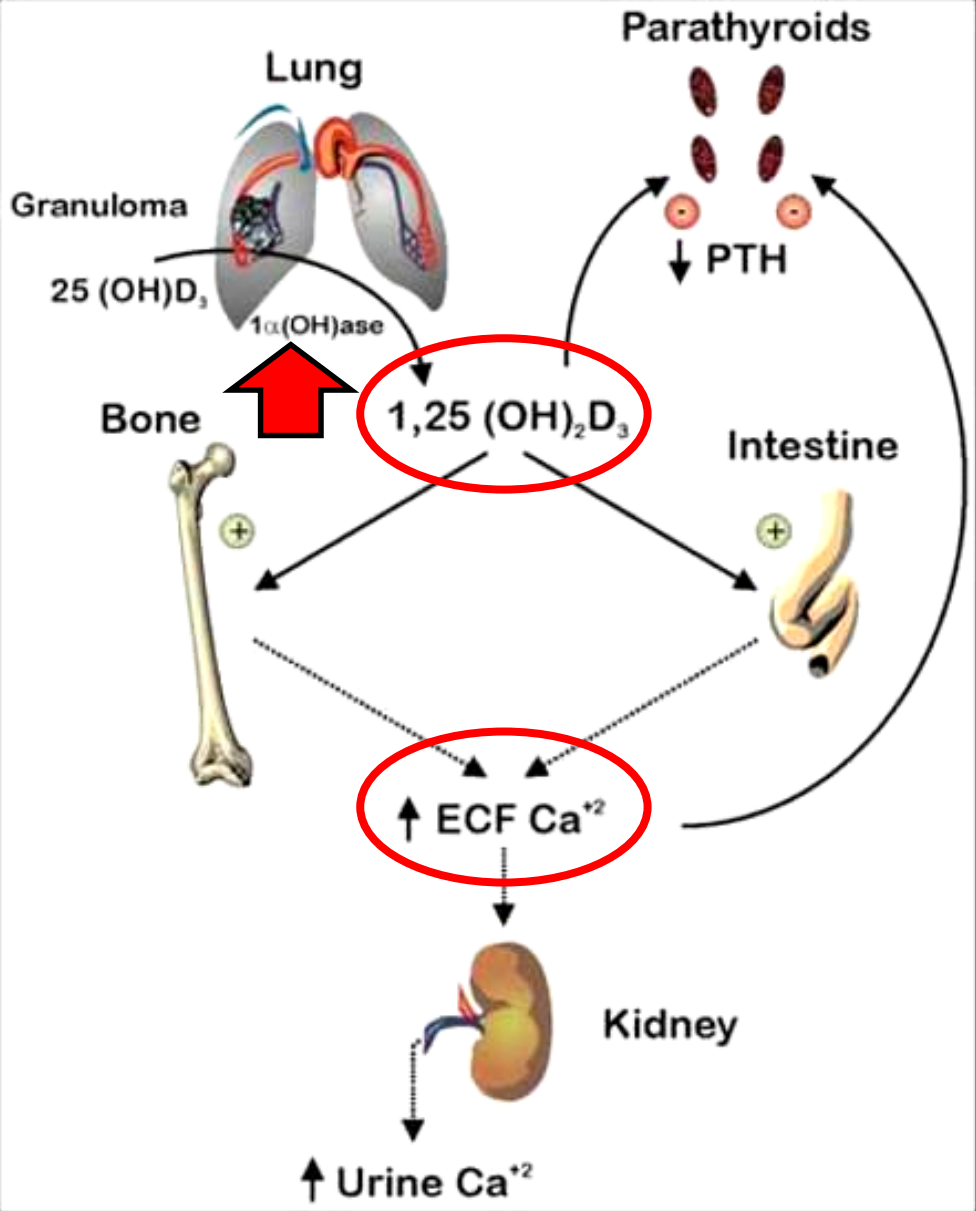
↑ [Ca] σχετιζόμενη με τη βιταμίνη D

Υπερδοσολογία vit D

Κοκκιωματώδη νοσήματα

- Σαρκοείδωση
- Φυματίωση
- Βηριλλίωση

Λέμφωμα Hodgkin



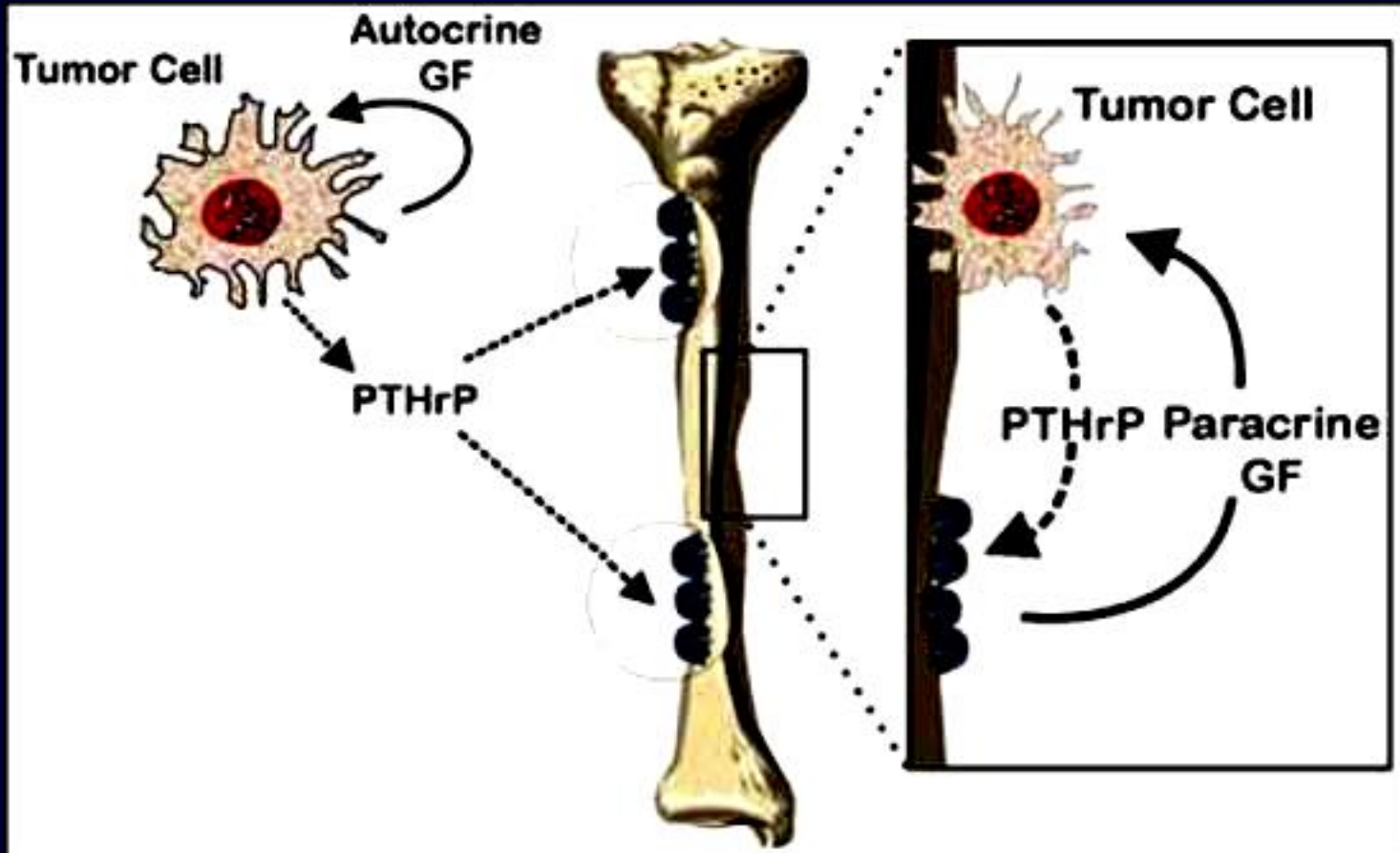
↑ [Ca] σχετιζόμενη με κακοήθη νεοπλασμάτα

Μέσω PTHrP

- Συμπαγείς όγκοι: πνεύμονα, κεφαλής/τραχήλου, νεφρού

Τοπική οστεόλυση (μέσω κυτοκινών)

- Πολλαπλόν μυέλωμα
- Καρκίνος μαστού



↑ [Ca] σχετιζόμενη με φάρμακα

Θειαζιδικά

Λίθιο

Βιταμίνη D

Βιταμίνη A & ανάλογα (ρετινοϊκό οξύ)

Σύνδρομο γάλακτος - αλκάλεως

↑ [Ca] σε ενδοκρινικά νοσήματα

Υπερθυρεοειδισμός

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια

Μεγαλακρία (MEN 1)

Φαιοχρωμοκύτωμα (MEN 2A, ή μέσω PTHrP)

Εκδηλώσεις υπερασβεστιαμίας

ΟΞΕΙΑ

ΧΡΟΝΙΑ

Γαστρεντερικό

Ανορεξία, ναυτία-
έμετος

Δυσπεψία,
δυσκοιλιότητα,
παγκρεατίτιδα

Νεφροί

Πολυουρία, πολυδιψία

Νεφρολιθίαση,
νεφρασβέστωση

Νευρο-μυϊκό

Κατάθλιψη, σύγχυση,
κώμα

Αδυναμία

Καρδιαγγειακό

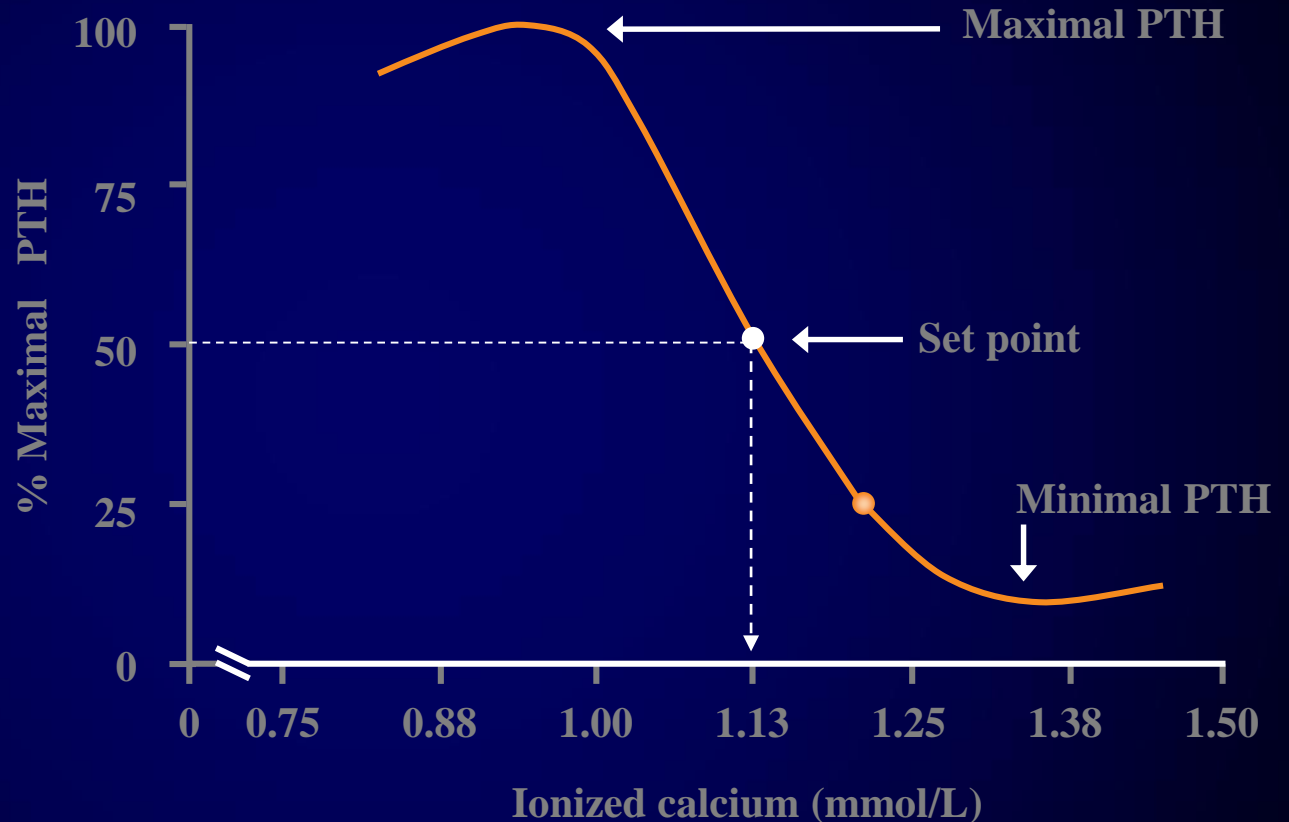
Βραδυκαρδία,
1^{ου} β. κΚ αποκλεισμός

Υπέρταση, ευαισθησία
στη δακτυλίτιδα

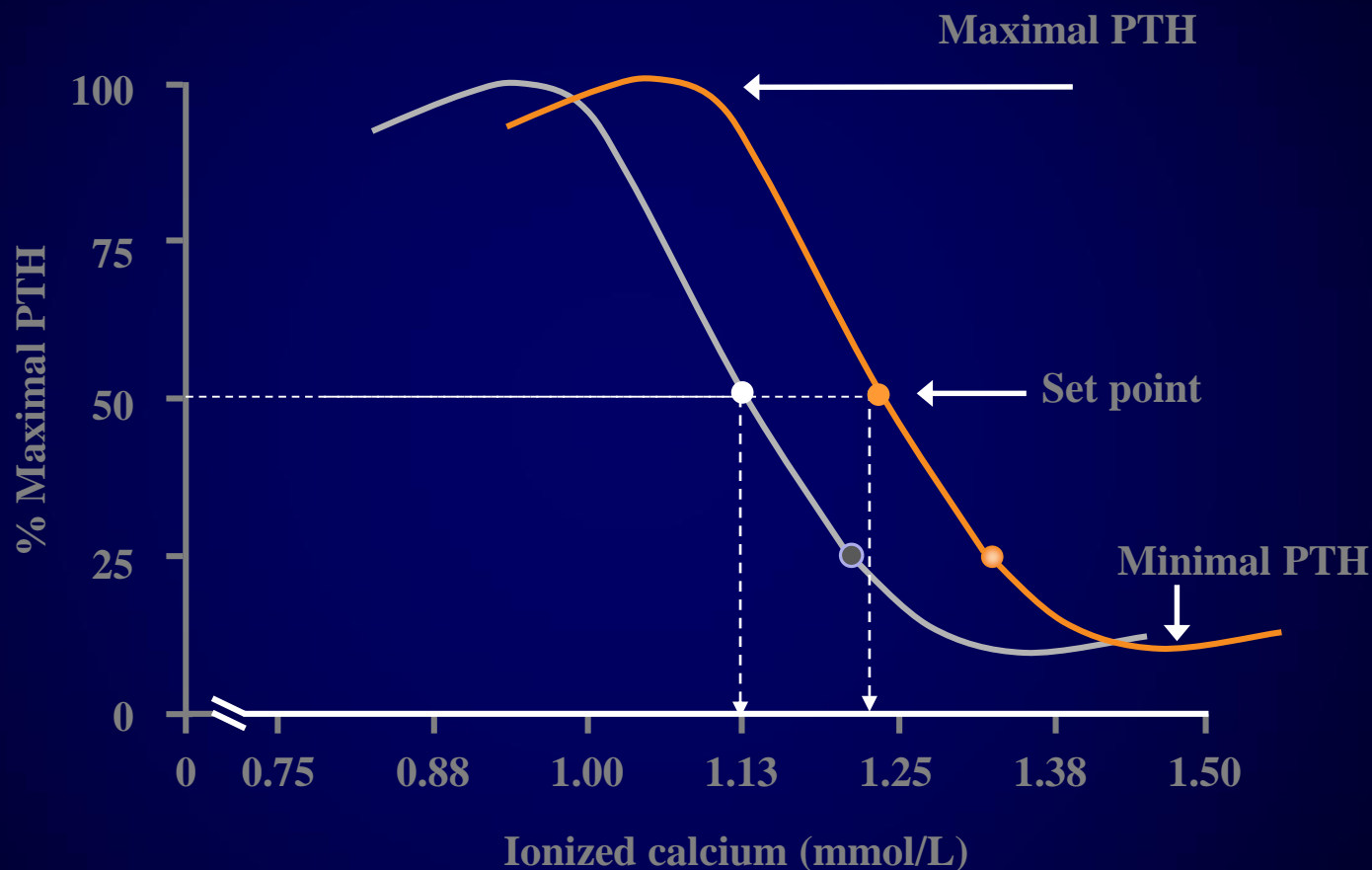
Σχέση Ca - PTH

- Μικρές μεταβολές στο Ca πλάσματος έχουν σημαντική δράση στην PTH

➔ Το set point δείχνει την ευαισθησία των παραθυροειδών αδένων στο Ca του πλάσματος

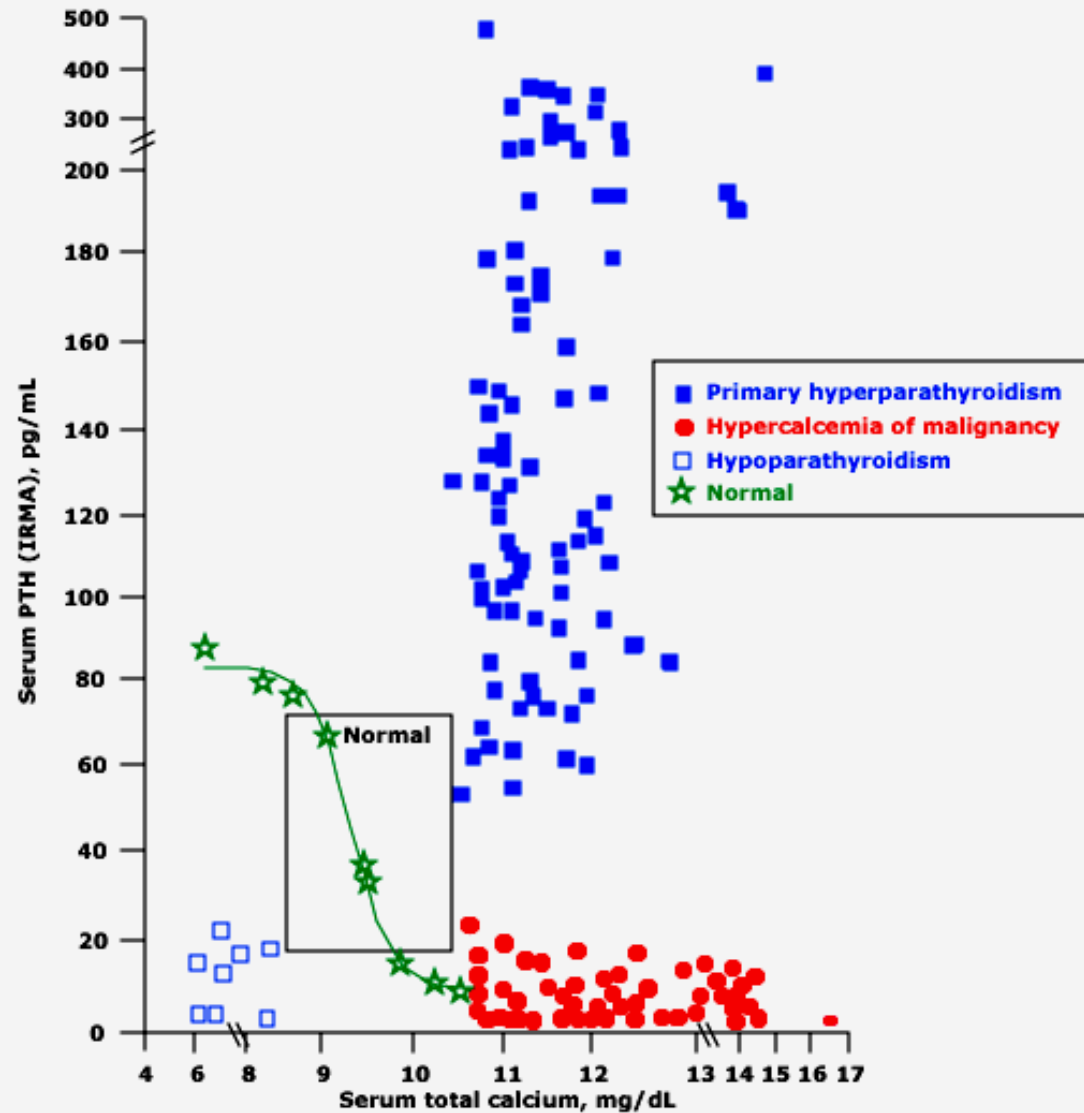


Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία: FHH



CaSR mutation \Rightarrow \downarrow ability to sense Ca \Rightarrow \uparrow Ca & PTH

Σχέση Ca & PTH



Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός:
 - ↑ παραθορμόνη (PTH), καθώς και ↑ Ca ορού²
- Άγνωστη αιτιολογία, 0.3% στο γεν.πληθυσμό
- Συχνότερος σε γυναίκες (50-60 ετών)
- 10% των περιπτώσεων είναι κληρονομικές

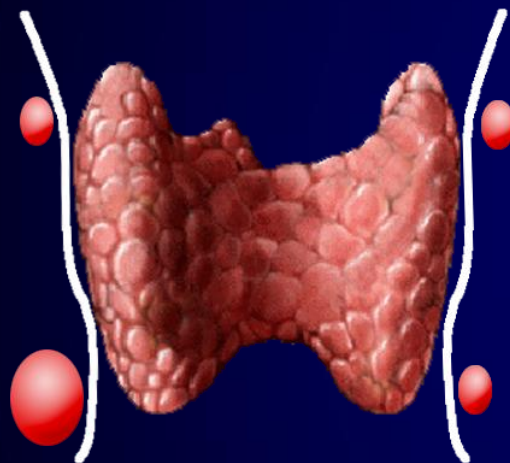
¹Bilezikian JP et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353-5361

²Perrier ND *Surgery* 2005;137:127-131

<http://www.endocrineweb.com/hyperpara.html> <http://www.endocrine.niddk.nih.gov/pubs/hyper/hyper.htm> <http://www.bcm.edu/oto/grand/12094.html>

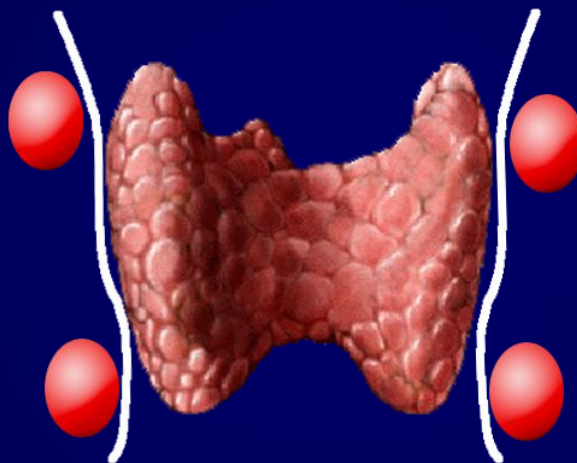
Ιστοπαθολογικοί τύποι ΠΥ

Αδένωμα
παραθυρεοειδούς



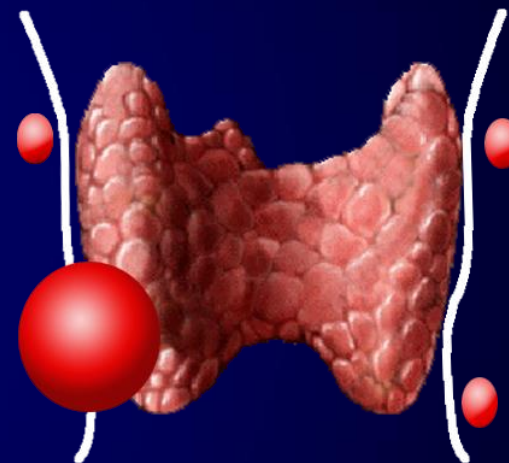
85%

Υπερπλασία
Παραθυρεοειδών



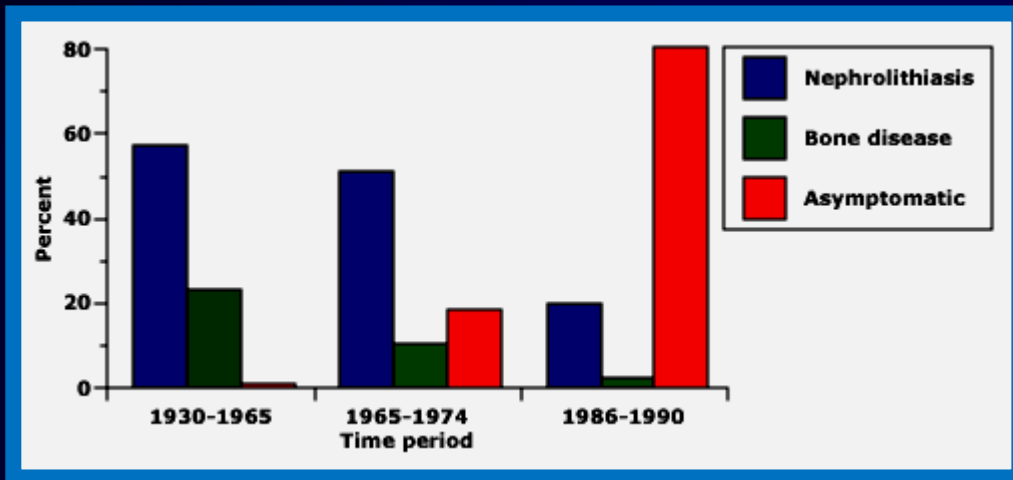
15%

Καρκίνωμα
παραθυρεοειδούς



< 1%

Ο ΠΥ είναι συχνά ασυμπτωματικός



“Bones, stones, abdominal moans, and psychic groans”

Έλλειψη συμπτωμάτων

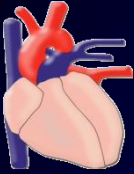





Πριν το 1974:

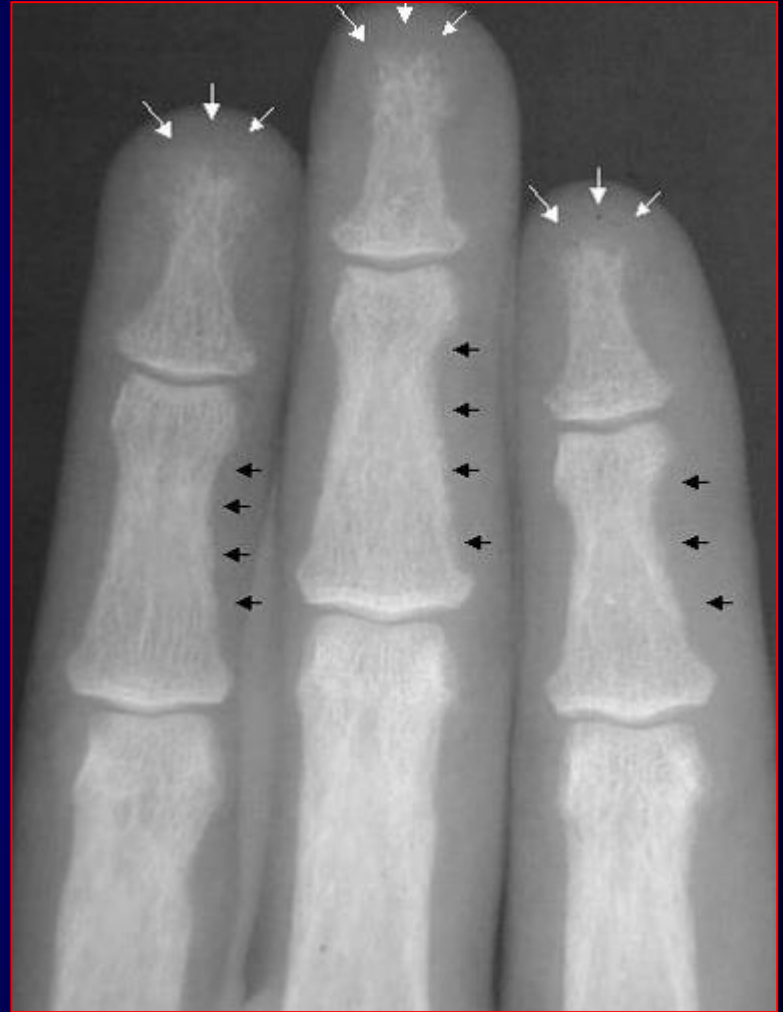
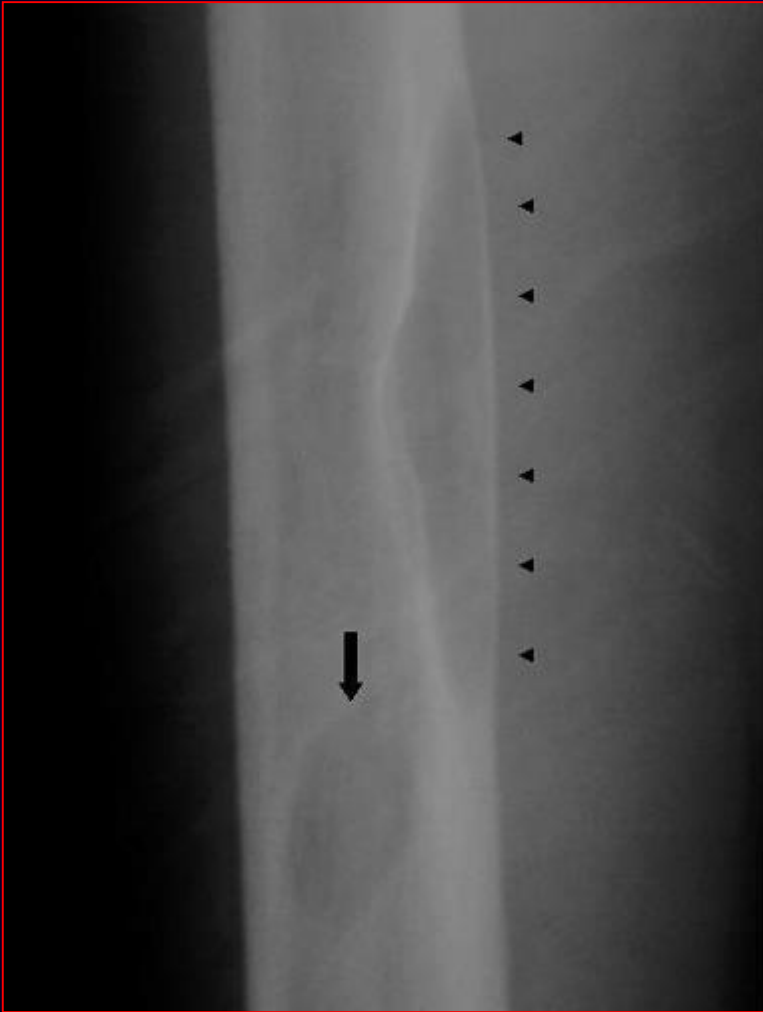
Πριν γίνει ρουτίνα η μέτρηση Ca, η διάγνωση γινόταν από τα συμπτώματα

Μετά το 1970 - σήμερα:

Βιοχημική διάγνωση, ασυμπτωματικοί ασθενείς

Κλινικές εκδηλώσεις του ΠΥ

	Καρδ/γειακό σύστημα	Υπέρταση, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, ασβέστωση αορτικής και/ή μιτροειδούς βαλβίδας
	Σκελετός	Οστεοπενία – οστεοπόρωση, αύξηση κινδύνου καταγμάτων
	Πεπτικό	Παγκρεατίτιδα, πεπτικά έλκη, ναυτία/έμετος
	ΚΝΣ	Εξάντληση, αδυναμία, ήπια μείωση αντίληψης, ευερεθιστότητα, άγχος, κατάθλιψη, αδυναμία συγκέντρωσης, απώλεια μνήμης, διαταραχές ύπνου
	Μύες & αρθρώσεις	Κόπωση, άλγος
	Νεφροί	Νεφρολιθίαση, μείωση GFR



Υπερασβεστιαμία

PTH ↓

Διερεύνηση για υπερασβεστιαμία
μη εξαρτώμενη από την PTH
(νεοπλάσματα, σαρκοείδωση κλπ)

PTH φυσ. ή ↑

Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός
- αποκλ. οικογενή ΥΥ (FHH)

- DEXA
- Ασβέστιο ούρων 24ωρου
(αν + οικ. ιστορ FHH ή υπερασβεστιαμίας)

Συμπτωματικός ασθενής
ή
Κριτήρια 3^{ου} International Workshop για
παραθυρεοειδεκτομή

Ναι

Παραθυρεοειδεκτομή

Όχι

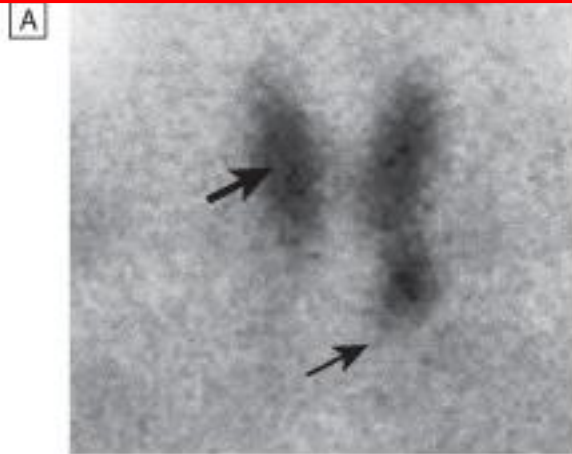
Παρακολούθηση:
• Ασβέστιο, κρεατινίνη /έτος
• DEXA /διετία

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop

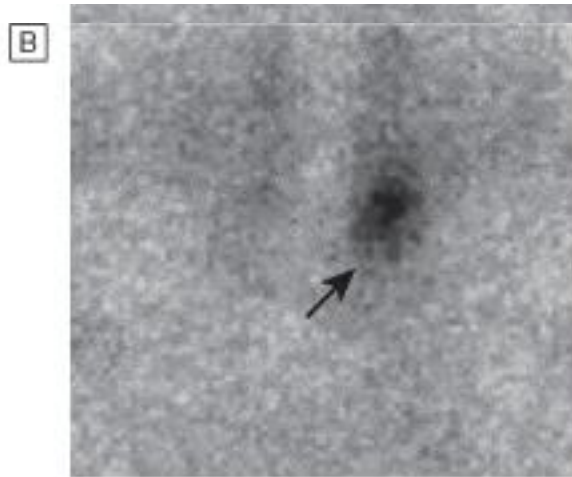
Measurement	1990	2002	2008
Serum calcium (>upper limit of normal)	1-1.6 mg/dl (0.25-0.4 mmol/liter)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/litre)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/litre)
24-hour urinary calcium	>400 mg/d (>10 mmol/d)	>400 mg/d (>10 mmol/d)	Not indicated
Creatinine clearance (calculated)	Reduced by 30%	Reduced by 30%	Reduced to <60 mL/min
BMD	Z-score <-2.0 in forearm	T-score <-2.5 at any site	T-score <-2.5 at any site and/or previous fragility fracture
Age (year)	<50	<50	<50

^{99m}Tc -sestamibi scan

μετά 1 ώρα



μετά 3 ώρες



Θεραπεία

Παραθυρεοειδεκτομή^{1,4,5}

- Για ασθενείς με ≥ 1 κριτήριο

Φαρμακευτική αγωγή

- Διφωσφονικά
- Cinacalcet
- Επαρκής ενυδάτωση, αποφυγή θειαζιδικών



Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας

Ενυδάτωση – NaCl 0.9%

Διουρητικά της αγκύλης

Καλσιτονίνη

Διφωσφονικά

Γλυκοκορτικοειδή

Καλσιμιμητικά

Αιμοκάθαρση

Εγκατεστημένη \uparrow [Ca] και νεφρός



Ήπια υπερασβεστιαμία (Ca < 12 mg/dl)

Παρακολούθηση

Αποφυγή θειαζιδικών διουρητικών, λιθίου

Αποφυγή αφυδάτωσης, ακινησίας

Πρόσληψη <1000 mg Ca/ημέρα

Αιτιολογική θεραπεία

Σοβαρή υπερασβεστιαμία (Ca > 14 mg/dl)

Ενυδάτωση NaCl 0.9%

- αρχικά 200-300 ml/h (διούρηση 100 – 150 ml/h)

Συνήθως όχι διουρητικά

- εκτός αν καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια

Καλσιτονίνη 4-8 IU/kg q 6-12h

Διφωσφονικά

- Zoledronic acid 4 mg IV over 15 min
- Pamidronate 60-90 mg over 2h

ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

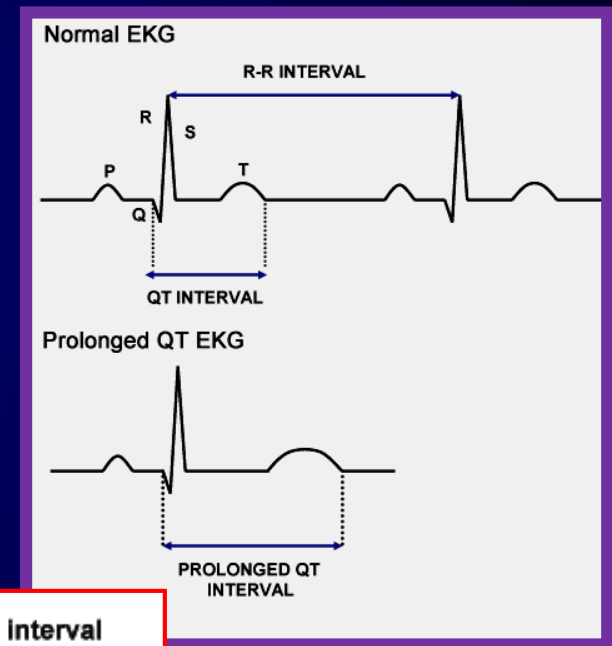
ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

- Ολικό Ca <8.6 ή ιονισμένο < 4.5 mg/dl
- Συχνότητα:
 - 88% σε ΜΕΘ
 - 26% σε νοσηλευόμενους ασθενείς
- Συχνότερα αίτια στην κλινική πράξη:
 - Μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός
 - ΧΝΑ
 - Ανεπάρκεια βιτ D

ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Κλινική εικόνα:

- παραισθησίες, μυικές κράμπες
- αν $Ca < 7 \text{ mg/dL}$
 - Τετανία
 - Λαρυγγόσπασμος
 - Βρογχόσπασμος
 - Σπασμοί
 - καρδιακές αρρυθμίες



$$QTc = \frac{QT \text{ Interval}}{\sqrt{R-R \text{ Interval}}}$$

Σημεία Chvostek και Trousseau

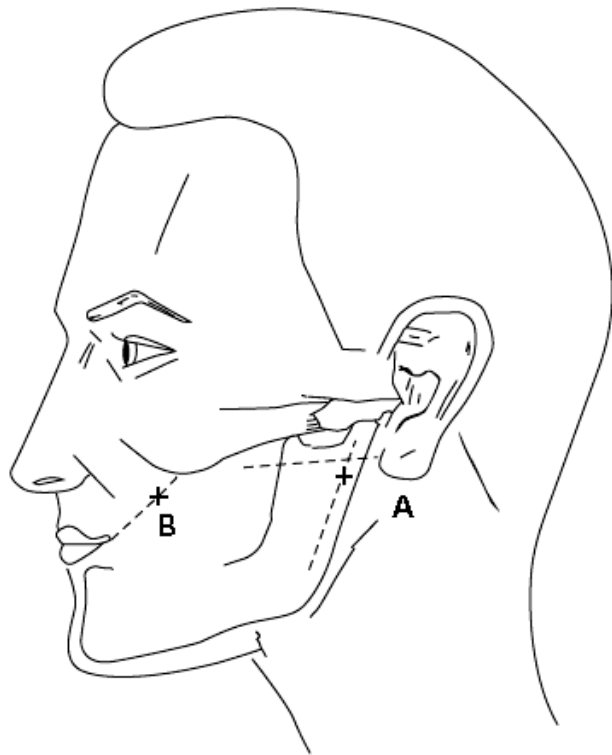


Figure 1. Illustration of the facial points where A) the Chvostek I phenomenon and B) the Chvostek II phenomenon can be elicited. Hoffman E: The Chvostek sign: a clinical study. Adapted with permission from *Am J Surg* 1958;96:33-37.

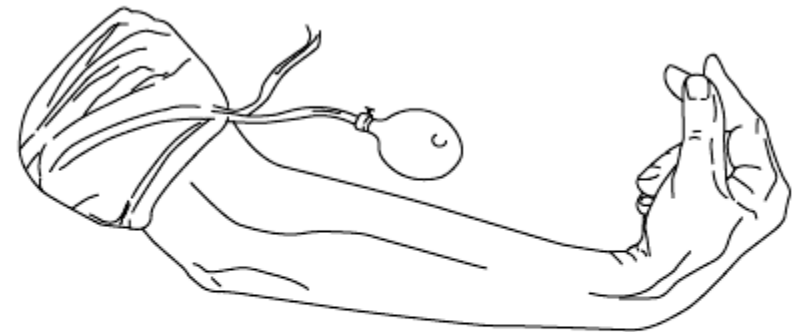


Figure 2. Illustration of the elicitation of Trousseau's sign. Adapted with permission from Netter FH: Clinical manifestations of acute hypocalcemia. In *The Ciba Collection of Medical Illustrations*, vol 4. Summit, NJ: Ciba Pharmaceutical Company, 1965:185.

Διερεύνηση υπασβεστιαμίας

Αίτια

- Υποπαραθυρεοειδισμός
 - Χειρουργείο - ιατρογενής
 - Συγγενής
 - Αυτοάνοσος
 - Διήθηση
- Ανεπάρκεια Mg
 - Απώλεια στους νεφρούς
 - Γαστρ/κό
- Ανεπάρκεια βιτ D
- Αντίσταση στη δράση PTH, βιτ D

Εργαστηριακός έλεγχος

- Ca, P, AP
- Mg
- PTH
- 25(OH)VitD

Στο ίδιο δείγμα αίματος

Αίτια υπασβεστιαμίας (Α) με ↓ PTH (υποπαραθυρεοειδισμό)

Γενετικές διαταραχές

- Διαταραχές διάπλασης των παραθυρεοειδών (σ. Di George)
- Διαταραχή σύνθεσης PTH
- Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του CaSR (autosomal dominant hypocalcemia, sporadic isolated hypoparathyroidism)

Μετά θυρεοειδεκτομή, παραθυρεοειδεκτομή, λεμφ/νικό καθαρισμό

Αυτοάνοσος

- Αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο (candidiasis, Addison's)
- Υποπαραθυρεοειδισμός με ενεργοποιητικά Abs στον CaSR

Διήθηση (κοκκιωματώδης, εναπόθεση Fe, μεταστάσεις)

Μετακτινική

Hungry bone syndrome (μετά παραθυρεοειδεκτομή)

HIV λοίμωξη

Αίτια υπασβεστιαμίας (B) με ↑ PTH (2παθή υπερπαραθυρεοειδισμό)

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

- Διάφορα αίτια

Αντίσταση στη δράση της PTH

- Ψευδοποπαραθυρεοειδισμός
- Υπομαγνησισαιμία
- Νεφρική νόσος

Απώλεια ασβεστίου από την κυκλοφορία

- Υπερφωσφαταιμία
- Σύνδρομο λύσης όγκου
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Οστεοβλαστικές μεταστάσεις
- Οξεία αναπνευστική αλκάλωση
- Σήψη ή οξεία σοβαρή νόσηση

Αίτια υπασβεστιαμίας (Γ)

Φάρμακα

- Αναστολείς οστικής απορρόφησης (διφωσφονικά, καλσιτονίνη)
- Cinacalcet
- Δεσμευτικά του Ca (EDTA, κιτρικό, φωσφόρος)
- Foscanet (ενδαγγειακή σύνδεση με το Ca)
- Φαινυτοΐνη (μετατροπή της βιταμίνης D σε μη ενεργό)
- Δηλητηρίαση με φθόριο

Διαταραχές του μεταβολισμού του Mg

Η υπομαγνησταιμία μπορεί να ↓ την έκκριση PTH ή να προκαλέσει αντίσταση στην PTH και συνεπώς μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική, ↓ ή ↑ PTH

Δ.δ. υπασβεστιαμίας

	Ολικό Ca	Ιονισμένο Ca	Φωσφόρος	PTH
Υπολευκωματιναιμία*	↓	→	→	→
Αλκάλωση	→	↓	→	→ or ↑
Ανεπάρκεια βιταμίνης D	↓	↓	↓	↑
XNA	↓	↓	↑	↑
Υποπαραθυρεοειδισμός	↓	↓	↑	↓
Ψευδοποπαραθ/δισμός	↓	↓	↑	↓
Οξεία παγκρεατίτιδα	↓	↓	→or ↓	↑
Υπομαγνησιαιμία	↓	↓	ποικίλει	↓ or →

* Το ολικό ασβέστιο στον ορό ↓ 0.8 mg/dL για κάθε 1 g/dL μείωση της λευκωματίνης ορού

Αντιμετώπιση υπασβεστιαμίας

Οξεία σοβαρή υπασβεστιαμία

- $[Ca] < 8.00 \text{ mg/dl}$ + σπασμοί / έντονα συμπτώματα
- $[Ca] < 7.5 \text{ mg/dl}$

Έγχυση ασβεστίου iv: Γλυκονικό $[Ca]$ 15mg/kg IV σε 4-6h σε 1L N Saline
= $[(\text{weight in kg}) \times 1.7]$ ml of 10% Calcium gluconate

Διόρθωση αναπνευστικής αλκάλωσης (σακκ. επανεισπνοής)

Ήπια υπασβεστιαμία

- Ήπια συμπτώματα και $[Ca] > 7.5 \text{ mg/dl}$

Ανθρακ. ασβέστιο p.os.

Βιταμίνη D (alfacalcidol) σε μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό

Μαγνήσιο αν ↓

Συμπεράσματα

Διαταραχές ασβεστίου – συχνό κλινικό πρόβλημα:

- πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- κακοήθη νεοπλάσματα
- ιατρογενής υπασβεστιαμία, ΧΝΑ

Διαφορική διάγνωση:

- ιστορικό + κλινική εικόνα
- προσδιορισμός Ca, P, PTH

Αντιμετώπιση



ευχαριστώ για την προσοχή σας!