

HYPERCALCAEMIA KLINIKAI ASPEKTUSAI

dr. Tőke Judit

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II.sz. Belgyógyászati Klinika

2019. május 29

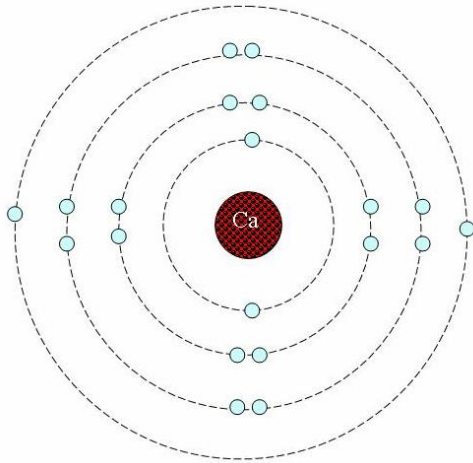


SEMMELWEIS EGYETEM

II. sz. Belgyógyászati Klinika

<http://semmelweis.hu>

A kalcium jelentősége az élettani folyamatokban



A kalcium (mészeny)

- vegyjele: Ca, ionizált formája: Ca^{2+}
- protonszáma: 20
- molttömege: 40,078 g/mol
- alkáliföldfémek közé tartozik
- az emberi szervezetben kb. 1 kg mennyiségben

99%

-csontok, fogak állományában
(hidroxiapatit)

- * csontok mechanikai szilárdsága

1%

-intracellularisan

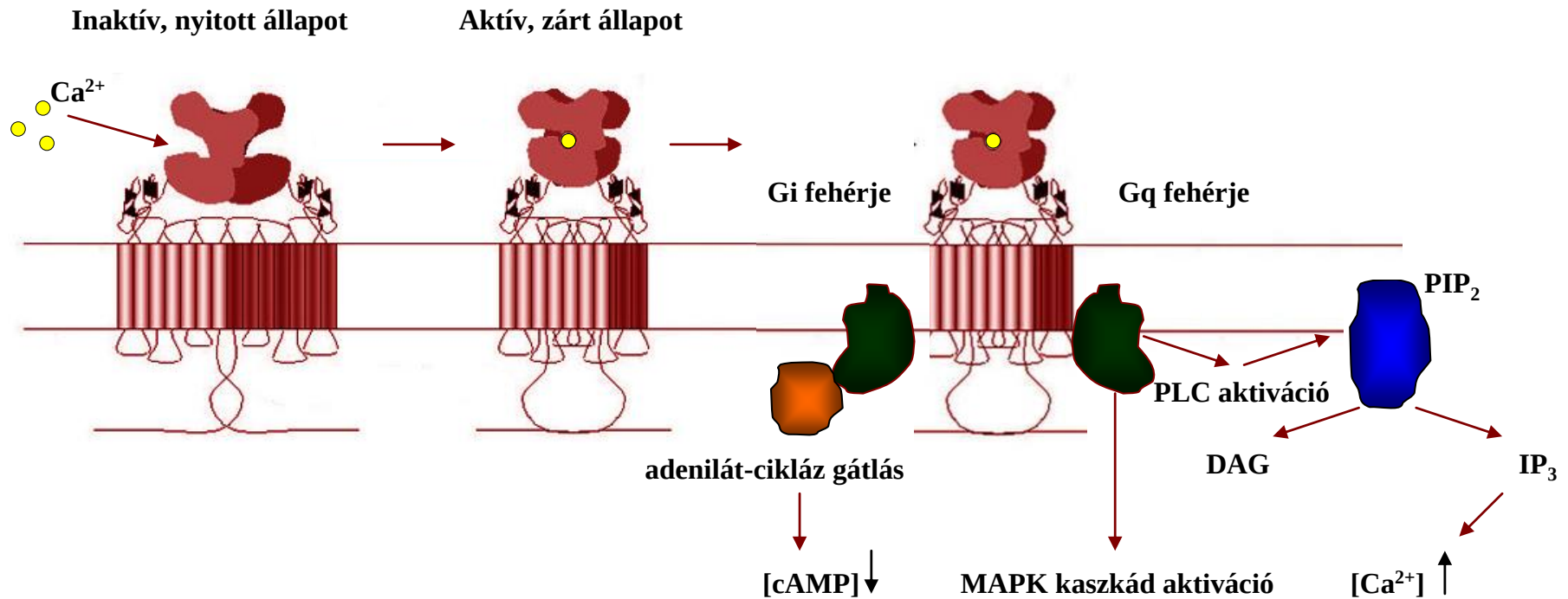
- * jelátviteli folyamatok
(2nd messenger)

0.1%

-extracellularis terekben

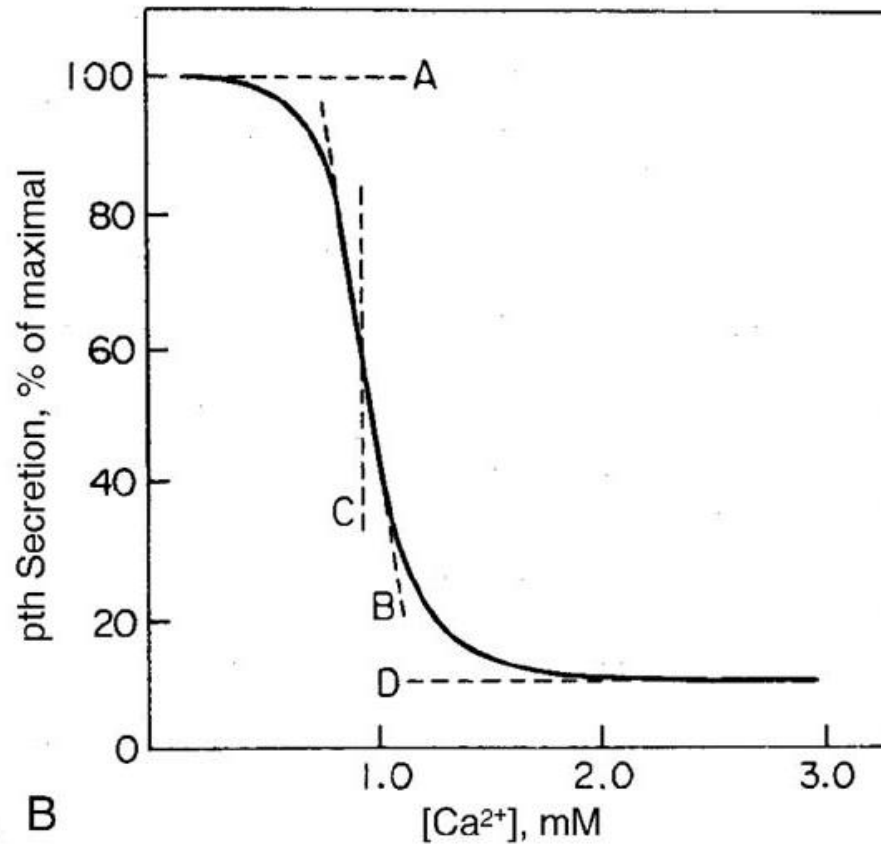
- * axonok ingerlékenysége
- * szinaptikus jelátvitel
- * szívizom ingerképzése és kontrakciója
- * simaizom kontrakciója
- * véralvadásban

Az extracelluláris kalciumérzékelés mechanizmusa I.

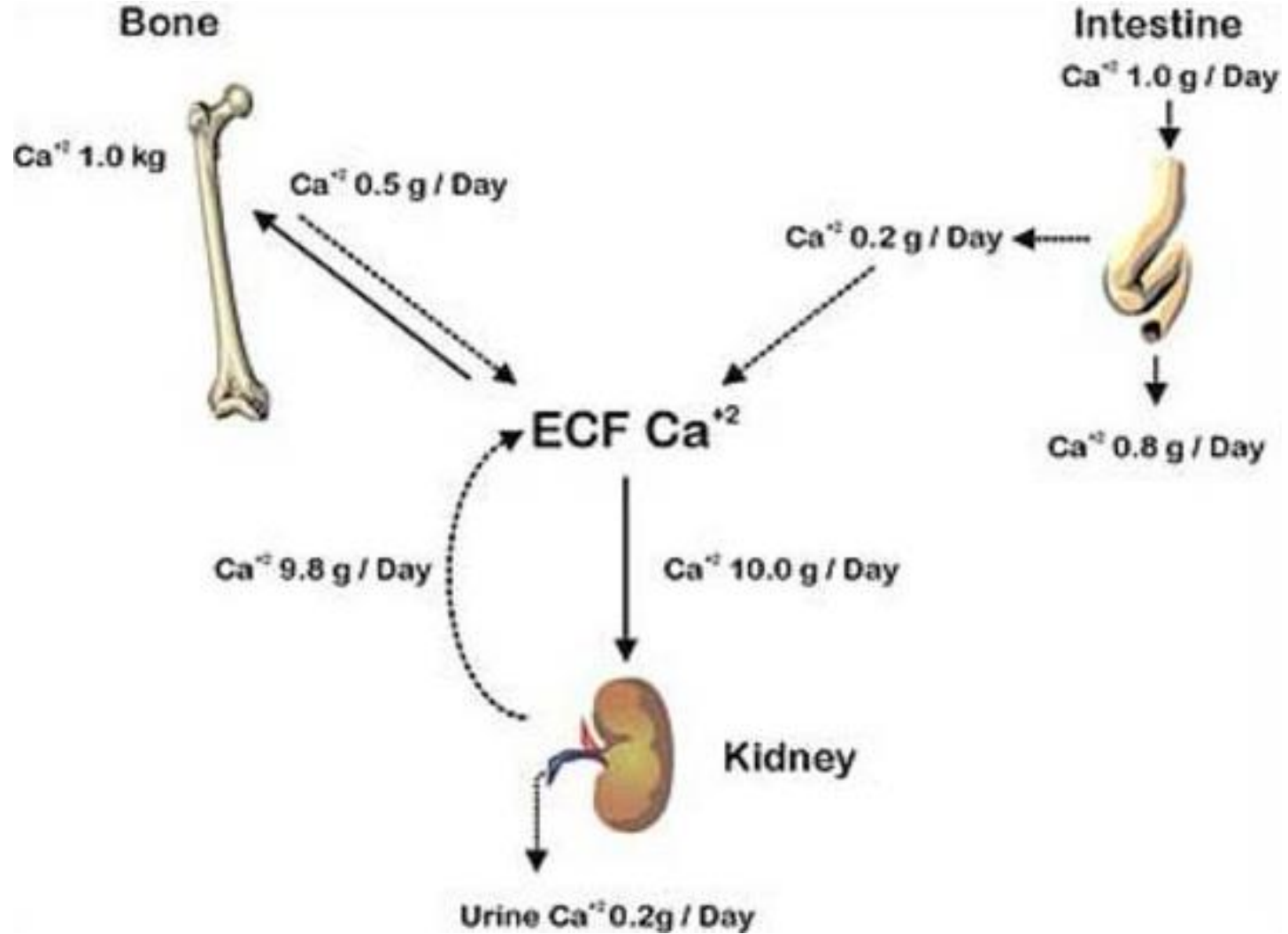


Szerv	Sejttípus	Funkció
Mellékpajzsmirigy	Fősejt	PTH szekréció gátlása PTH génexpresszió gátlása Sejt proliferáció gátlása
Pajzsmirigy	C sejt	Kalcitonin szekréció serkentése

Az extracellularis kalciumérzékelés mechanizmusa II.



Kálciumforgalom



Goltzman D., 2008, www.endotext.org

A kalcium anyagcsere vizsgálatának módszerei I.

1. Laboratóriumi vizsgálatok

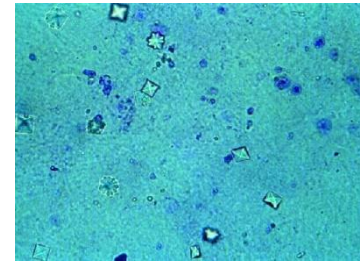
Szérum

- kalcium (2.23-2.63 mmol/l)
 - * 47%: fehérjéhez kötött (90% albuminhoz)
 - * 13%: anionokhoz kötött (HCO₃⁻, HPO₄⁻ citrát, laktát)
 - * 40%: ionizált forma
- ionizált kalcium (1.05-1.20 mmol/l)
- albumin (35-50 g/l)
- foszfát (0.90-1.40 mmol/l)
- PTH (10-60 pg/ml)
- 1,25-(OH)₂-D-vitamin (20-45 pg/ml)
- calcitonin
- csontmarkerek:
 - osteocalcin
 - ALP
 - kollagén keresztkötések (beta-crosslaps)

Vizelet

1 minta

- vizelet üledékben kalciumkristályok?



24 órás gyűjtés

- kalciumürítés (100-300 mg/nap)
75 kg-os felnőtt esetében, 1g/nap kalcium bevitelnél
- Ca/kreat clearance (0.01-0.3)

Ca/Cr clearance ratio =

$$\frac{\text{urinary calcium}}{\text{plasma calcium}} \times \frac{\text{plasma creatinine}}{\text{urinary creatinine}}$$

HYPERCALCEMIÁVAL JÁRÓ ÁLLAPOTOK

Hypercalcaemia definíciója:

Szérum kalcium > 2.63 mmol/l, Ionizált kalcium > 1.25 mmol/l

- * enyhe: < 2.80 mmol/l
- * közepes: 2.80-3.50 mmol/l
- * súlyos: >3.50 mmol/l

Hypercalcaemia gyakorisága:

Hospitalizált betegek 15%-ában

(French S. et al; South Med J. 2012 Apr;105(4):231-237)

Hypercalcaemia tünetei:

A tünetek jellege függ a kialakulás sebességétől, a hypercalcemia súlyosságától és a fennállás időtartamától

- * neuromuszkuláris : gyengeség, fáradékonyság, depresszió, levertség, letargia, kóma
- * GI : hányinger-hányás, étvágytalanság, obstipáció
- * renalis : polyuria-polydipsia (nephrogen DI), vesekövesség, nephro-calcinosis
- * szív-, érrendszeri : QT-szakasz rövidülés, billentyű-szívizom meszesedés
- * csontrendszeri : hátfájás, spontán törések, csontcysták

PTH-tól független hypercalcaemia okai I.

Gyógyszerek

Thiazid diuretikumok, lítium, D-vitamin, A-vitamin, ösztrogének, androgének

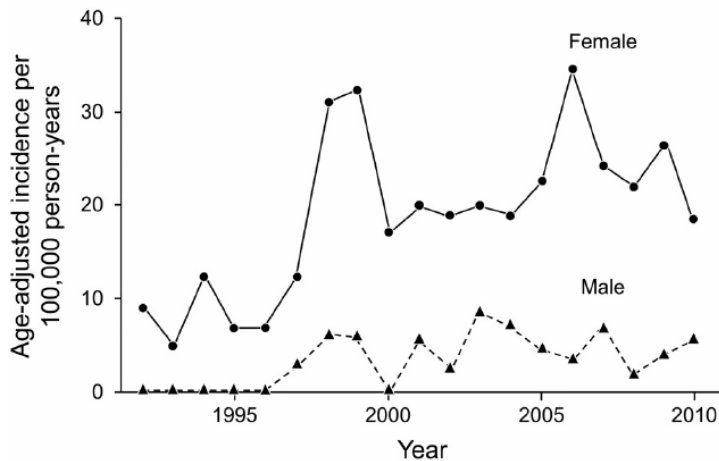


Figure 1. Age-adjusted (to 2010 U.S. whites) incidence (per 100 000 person-years) of thiazide-associated hypercalcemia among Olmsted County, Minnesota, women (solid line) and men (dashed line), 1992–2010.

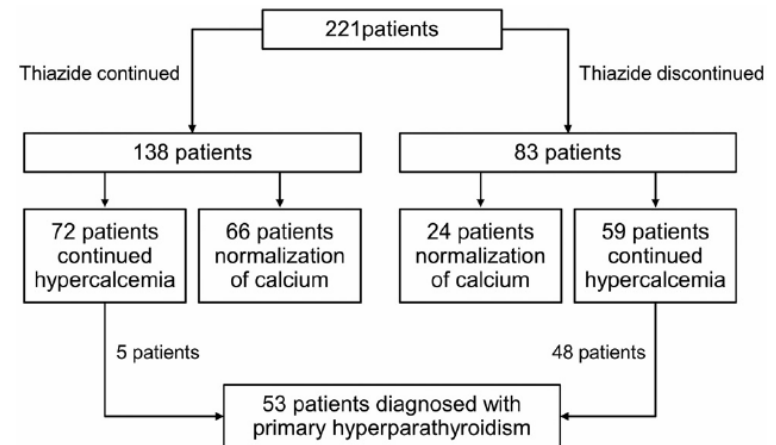
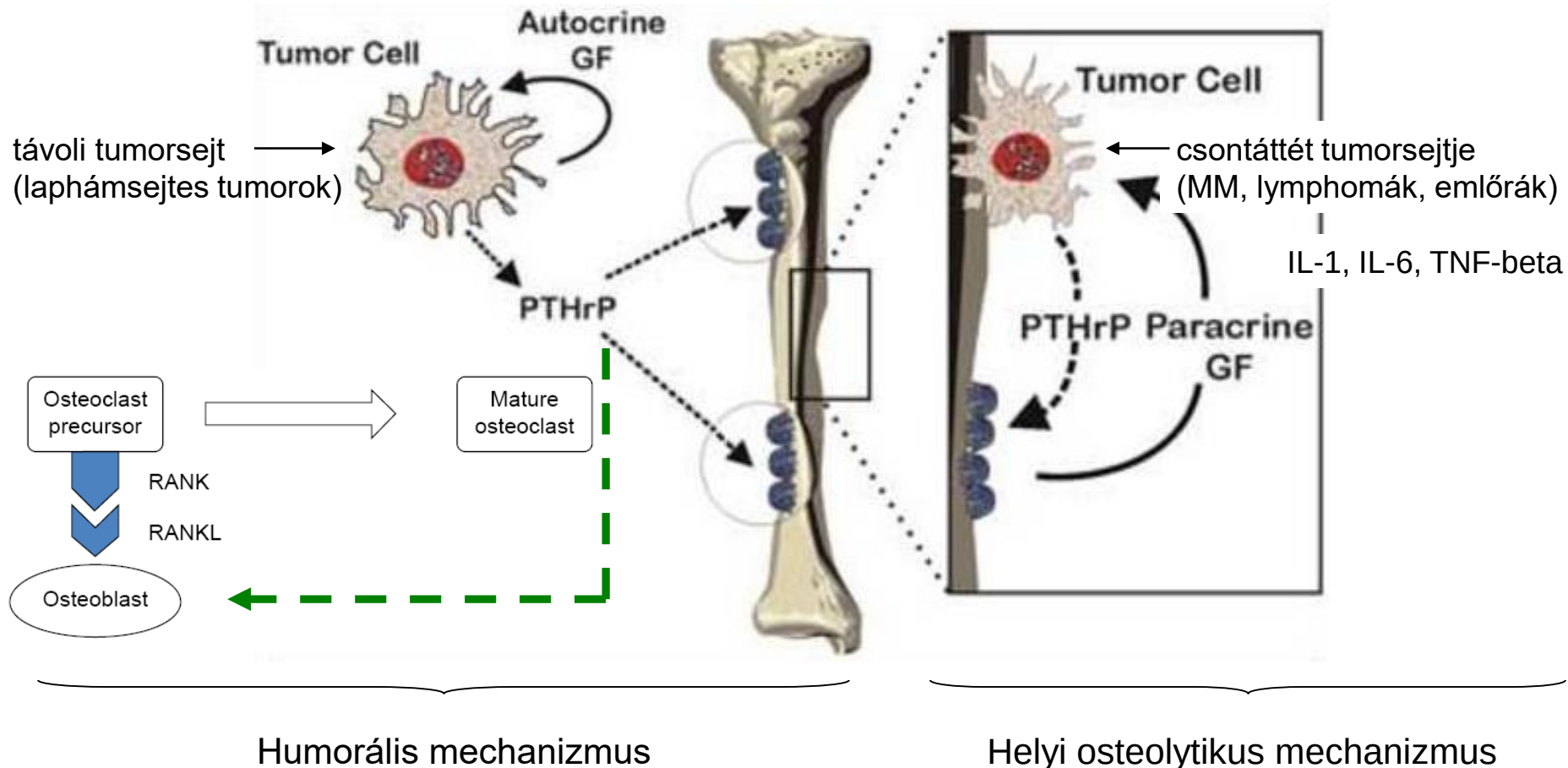


Figure 2. Management and diagnostic profile of thiazide-associated hypercalcemia in Olmsted County, Minnesota, residents, 1992–2010.

Marcio L. Griebeler ML et al: Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades
J Clin Endocrinol Metab 101: 1166–1173, 2016

PTH-tól független hypercalcaemia okai II. Malignus kórképek

- * a malignus betegségben szenvedő felnőtt betegek kb. 10-15%-ában detektálható magas szérum kalcium koncentráció
- * a hypercalcaemia paraneoplasztikus szindrómaként is értelmezhető

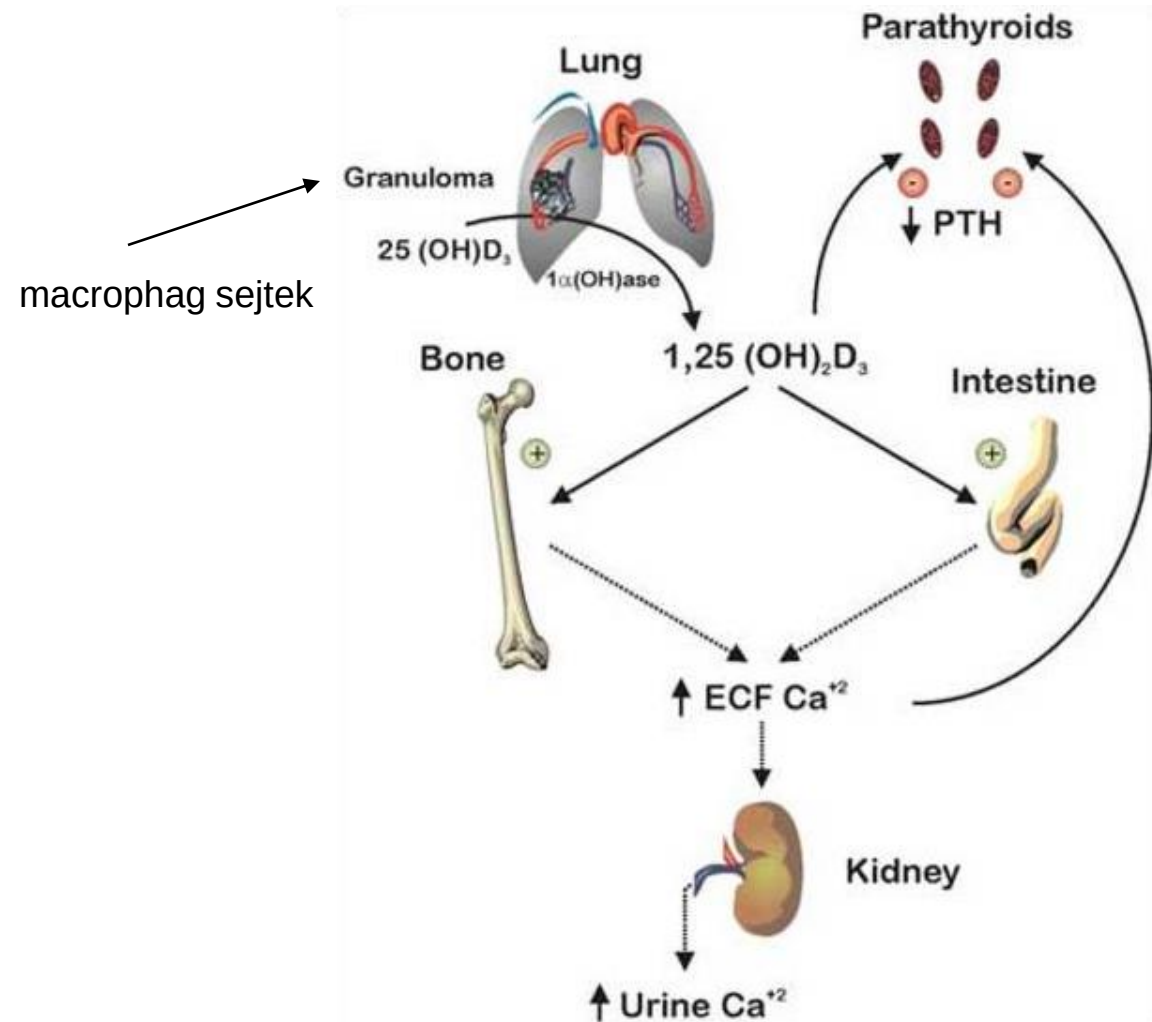


Tumor Type	Incidence (%) of Hypercalcemia of Malignancy
Breast (with bone metastases)	30–40
Multiple myeloma	20–40
Squamous cell carcinoma of lung	12.5–35
Squamous cell carcinoma of head and neck	2.9–25
Renal cell carcinoma	3–17
Lymphomas	
Hodgkin lymphoma	0.6–5.4
Non-Hodgkin lymphoma, high-grade	14–33
T-cell lymphoma (human T-cell, lymphotropic virus type 1)	50
Other malignancies: ovary, liver, pancreas, esophagus, cervix	7
Unknown primary	7

Kaplan M: *Hypercalcemia of malignancy.*

In: Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH, eds.: *Cancer Nursing: Principles and Practice*. 7th ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers, 2010, 939-963.

PTH-tól független hypercalcaemia okai III. Granulomatous betegségek



Nem fertőző betegségek

- sarcoidosis
- szilikon-indukált granulomatosis
- Wegener granulomatosis
- eosinofil granuloma

Fertőző betegségek:

- tuberculosis
- candidiasis
- lepra
- histoplasmosis
- coccidiomycosis

PTH-tól független hypercalcaemia kezelése

A hypercalcaemia súlyossága, tünettana drámaibb, mint pl. primer hyperparathyreosisban (n.b. malignus kórképekhez társuló hypercalcaemia!!!)

1. Folyadékpótlás (akár 3-4l sóinfúzió 24-48 óra alatt)

2. Csontbontás gátlása

- *Biszfoszfonátok*

- * zolendronát (4mg 100 ml SA infúzióban 30 perc alatt) - Se kreatinin!!!

- * pamidronát (90mg 500 ml SA infúzióban 4 óra alatt)

- mh: pár napig tartó láz, influenza-szerű tünetek, myalgia, átmeneti hypocalcaemia, hypophosphatemia

- hatás kialakulása kb. 4 nap után

- hatás tartama: pár nap - néhány hét

- *Calcitonin*

- * calcitonin (100 NE 6-8 óránként subcutan vagy intramuscularis injekcióban)

- *Denosumab*

- * denosumab 120 mg sc. hetente 1x 4 héten át, majd havonta

3. Calciuresis elősegítése kacs-diuretikummal (csak megfelelő hidrálás után)

4. Glükokortikoid terápia (granulomatosis betegségben a macrophagok 1-alfa-hidroxiláz enzimjét gátolják)

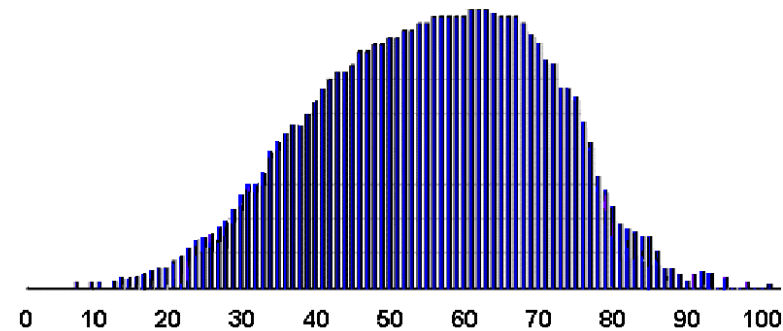
- *Hydrocortison* (200-300 mg/nap iv. 3-5 napon át)

5. Dialízis kezelés

PTH-dependens hypercalcemia: PHPT

PHPT gyakorisága:

- É-Amerika: 1/1000 fő
- É-Európa: 3-4/1000 fő
- 75 évnél idősebb populáció körében: 20/1000
- nők:ffi=2-3:1



PHPT-hez vezető patológiai elváltozások a mellékpajzsmirigyekben:

- adenoma (80-85%)
- kettős adenoma (1-2%)
- hyperplasia (10-15%)
- carcinoma (<1%)
- cysta (1-3%)

A PHPT tünettanának megváltozása

Szerző	Cope	Heath	Mallette	Silverberg
	1930-1965	1965-1974	1965-1972	1984-2000
	(%)	(%)	(%)	(%)
Vesekövesség	57	51	37	17
Vázizomrendszer tünetei	23	10	14	1.4
Hypercalciuria	NA	36	40	39
Aszimptomatikus	0.6	18	22	80

PHPT diagnózing - Laboratóriumi vizsgálatok

Emelkedett vagy normális PTH koncentráció melletti hypercalcaemia

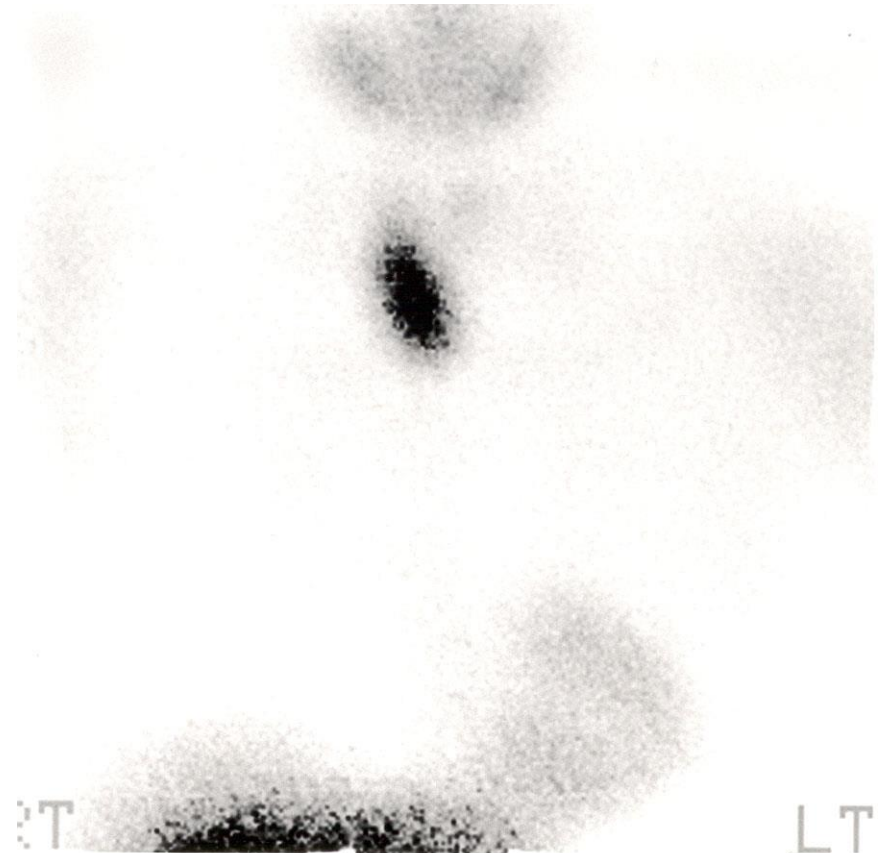
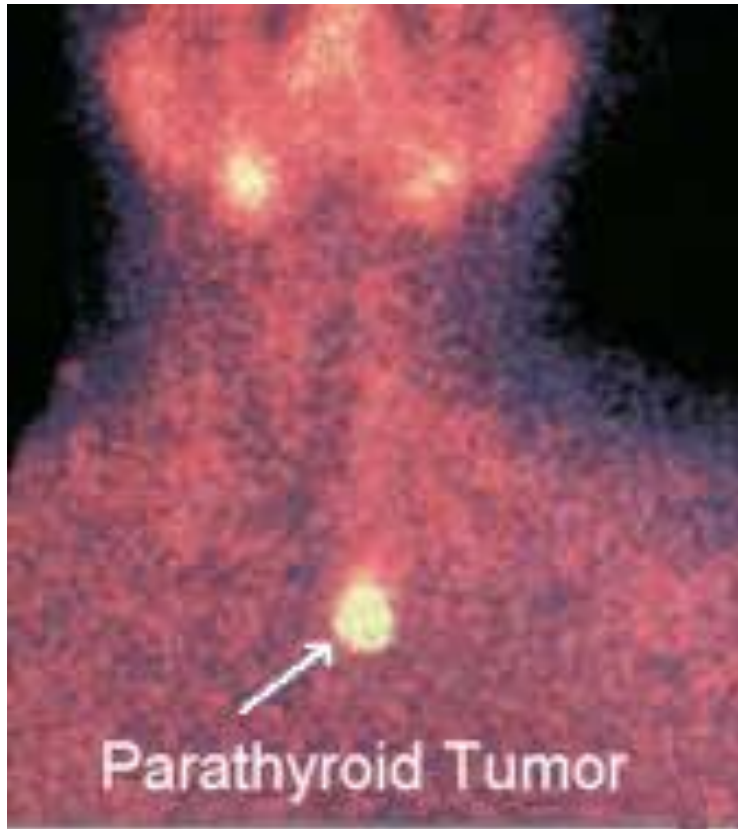
További laboratóriumi eltérések:

Vizelet calcium kiválasztás	megnövekedett	(>10 mmol / nap)
Szérum foszfát	normális / csökkent	
1,25-(OH)2-D-vitamin	nem csökkent	!!!!!!!!!!!!
Ca/Cr clearance ratio	megnövekedett	(>0.02)

PHPT diagnózing - Képkötő vizsgálatok

CT, MRI vizsgálat:	szenzitivitás:50-70%
Ultrahang vizsgálat:	szenzitivitás: 40-80%
99mTc-sestamibi szubsztrakciós izotóp vizsgálat:	adenoma felismerésének szenzitivitása: 90% ectopiás mellékpajzsmirigyszövet felismerésére

^{99m}Tc -sestaMIBI scan



(MIBI = methoxyisobutylisonitrile)

PHPT kezelése I.

1. Aszimptomatikus PHPT (összes eset 80%-a !!!)

Table 1. Guidelines for Surgery in Asymptomatic PHPT: A Comparison of Current Recommendations With Previous Ones^a

	1990	2002	2008	2013
Measurement ^b				
Serum calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	BMD by DXA: Z-score < –2.0 (site unspecified)	BMD by DXA: T-score < –2.5 at any site ^b	BMD by DXA: T-score < –2.5 at any site ^b	A. BMD by DXA: T-score < –2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius ^b B. Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Renal	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	Previous fragility fracture ^c A. eGFR < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium not recommended	A. Creatinine clearance < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis ^d C. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by x-ray, ultrasound, or CT
Age, y	<50	<50	<50	<50

Bilezikian et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, Aug 27

PHPT kezelése II.

1. Aszimptomatikus PHPT (összes eset 80%-a !!!)

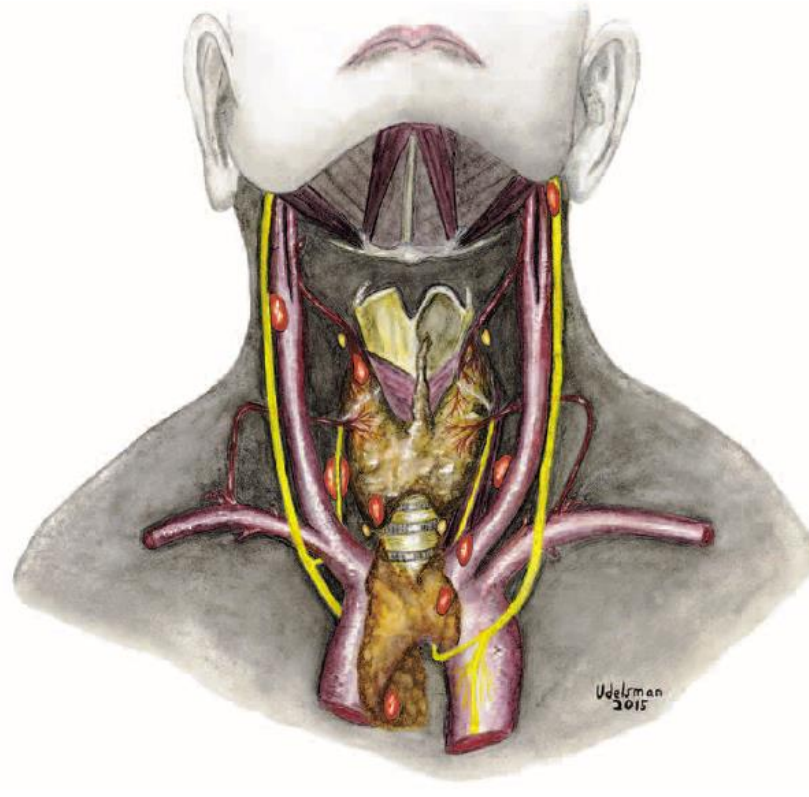
Table 2. Guidelines for Monitoring Patients with Asymptomatic PHPT Who Do Not Undergo Parathyroid Surgery: A Comparison of Current Recommendations With Previous Ones^a

Measurement	1990	2002	2008	2013
Serum calcium	Biannually	Biannually	Annually	Annually
Skeletal	DXA, annually (forearm)	DXA, annually (3 sites)	DXA, every 1–2y (3 sites) ^a	Every 1–2 y (3 sites), ^a x-ray or VFA of spine if clinically indicated (eg, height loss, back pain)
Renal	eGFR, annually; serum creatinine, annually	eGFR, not recommended; serum creatinine, annually	eGFR, not recommended; serum creatinine, annually	eGFR, annually; serum creatinine, annually. If renal stones suspected, 24-h biochemical stone profile, renal imaging by x-ray, ultrasound, or CT

PHPT kezelése III.

2. Szimptomatikus PHPT —————> kóros mellékpajzsmirigyszövet sebészi eltávolítása

Figure 1. Anatomical Relationships of Eutopic and Ectopic Parathyroid Glands



Wilhelm SM et al: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism
JAMA Surg. 2016;151(10):959-968.

Familiaris szindrómák, amelyek hypercalcemiával járnak

A mellékpajzsmirigy anomália az esetek 15%-ában több mirigyet is érint.

Ezeknek az eseteknek kb. a fele valamelyik familiaris szindrómához tartozik.
(az összes eset 5-8%-a)

Multiplex endokrin neoplázia 1-es típus -prevalencia: 30-40/million -az összes PHPT eset 2%-a	MEN1
Multiplex endokrin neoplázia 2A típus -prevalencia: 40/million	MEN2A
Hyperparathyreosis-állkapocs tumor szindróma	HPT-JT
Familiaris izolált primer hyperparathyreosis	FIHP
Familiaris hypocalciuriás hypercalcemia	FHH

Sebészeti terápia jellegzetességei familiáris hypercalcemiával járó szindrómákban

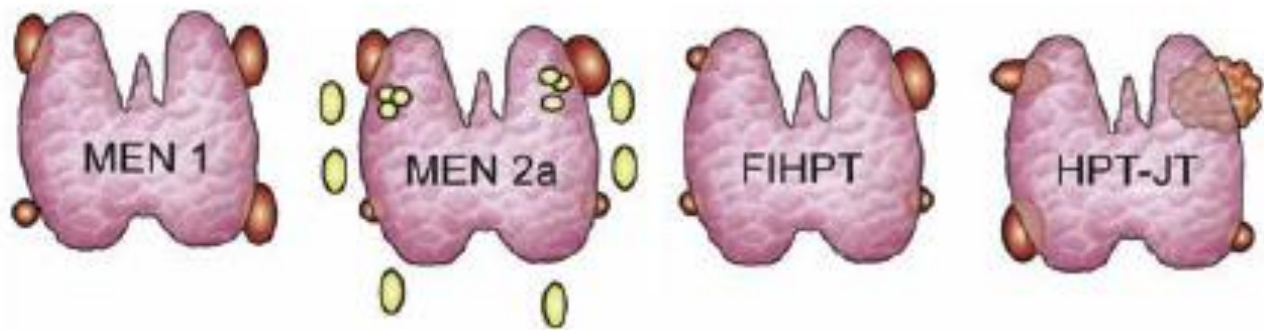


Table 4 Summary of special features of HPT in tumour susceptibility disorders and the consequent surgical management strategies

Feature	Disorder	Recommended management
High penetrance and early onset	MEN1, HPT-JT	HPT assist in diagnosis of syndrome, consider early surgery
Multiple parathyroid tumours, recurrence common	MEN1, MEN2A, HPT-JT, FHHPT	Subtotal/total parathyroidectomy, cryopreservation, intraoperative PTH assay, reoperations, lifelong follow up
Increased risk of parathyroid cancer	HPT-JT	Consider early and aggressive surgery
Associated tumours of the neck	MEN1, MEN2A	Thymectomy in MEN1 to prevent thymic carcinoid. Thyroidectomy and lymphadenectomy in MEN2A to prevent/treat MTC
Other associated tumours	MEN1, MEN2A, HPT-JT	Radiographic and biochemical protocols for tumour surveillance, lifelong follow up

T. Carling & R. Udelsman; *Journal of Internal Medicine* 2005: 27–37

FHH

Tünetek:

Tünetmentes hypercalcemia, normális vagy enyhén emelkedett PTH koncentráció mellett

Relativ hypocalciuria: $< 100 \text{ mg / nap}$ (= $2\text{-}3 \text{ mmol / nap}$)

Ca/kreat clearance < 0.01

Gyakoriság:

Ausztrália 1:31250

32/million

Skócia 1:15625

64/million

Genetikai háttér:

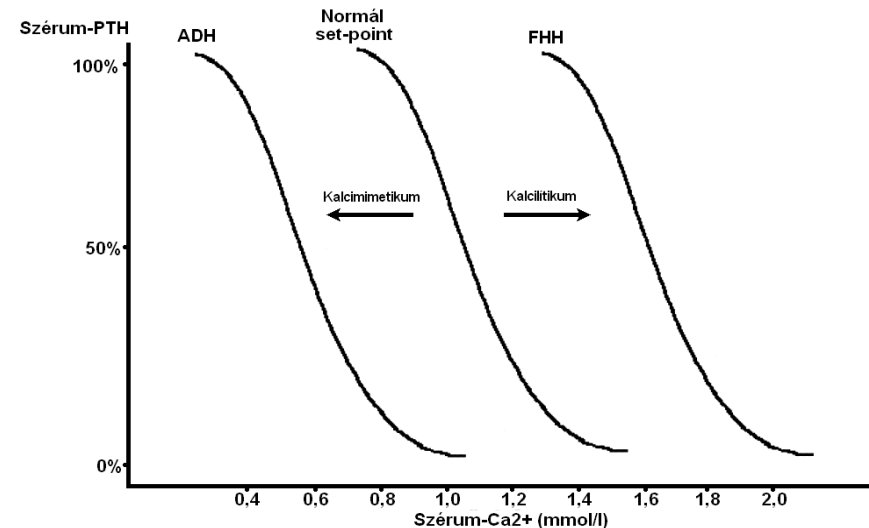
Gén: CaSR gén - 3q13.3-q21- kódoló régió: exon2-7

Fehérje: CaSR - 1078 aminosav

- extracellularis kalcium koncentráció érzékelése

Génmutációk hatása:

Sebészeti beavatkozásra rendszerint nincs szükség!!!



Hyperkalcémiával járó kórképek differenciál diagnózisa (Szérum kalcium > 2.55 mmol/l, Ionizált kalcium > 1.35 mmol/l)

1. Részletes klinikai és családi anamnézis
2. Fizikális vizsgálat
3. Hyperkalcémiát okozó gyógyszerek kizárása (D-vitamin, thiazid diuretikumok, lithium)

} Hyperkalcémia tüneteinek keresése

