

ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

ΠΛΑΒΟΥΚΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΗ

ειδικευόμενη νεφρολογικού τμήματος "Αντώνιος Γ. Μπίλλης"

Γ.Ν.Α "Ευαγγελισμός"

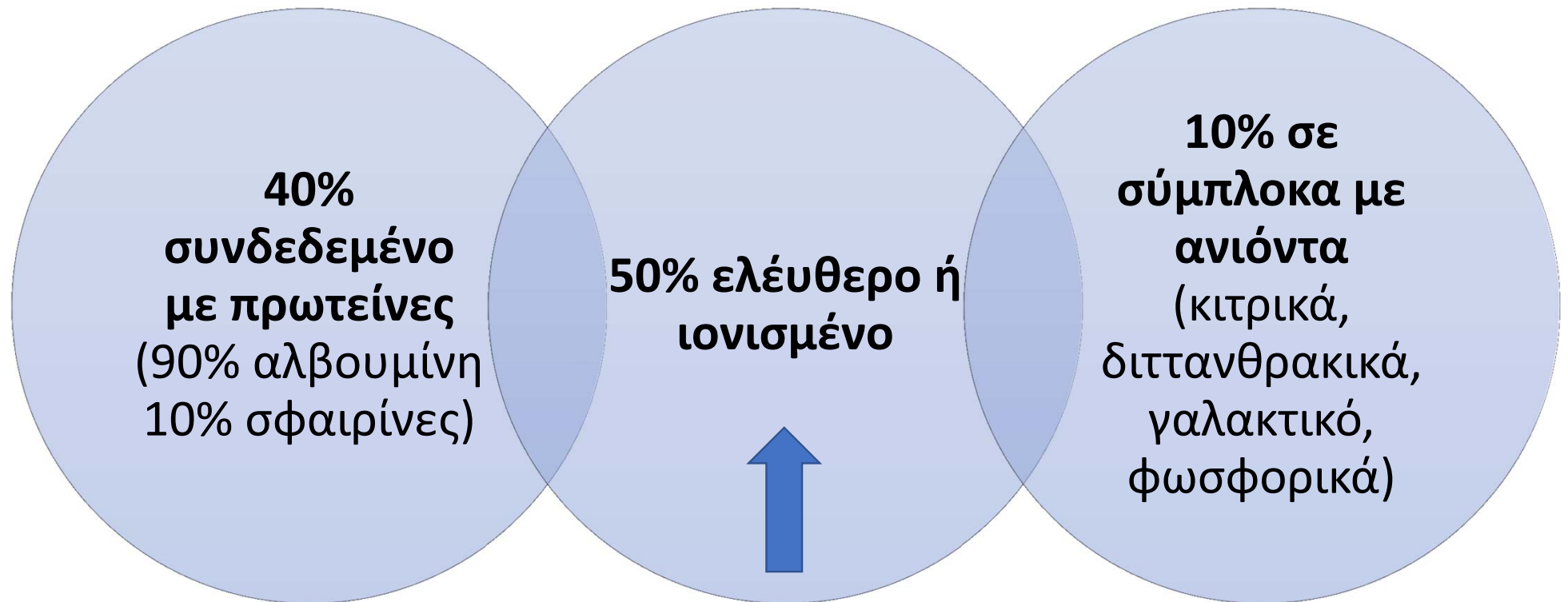
Εισαγωγικά

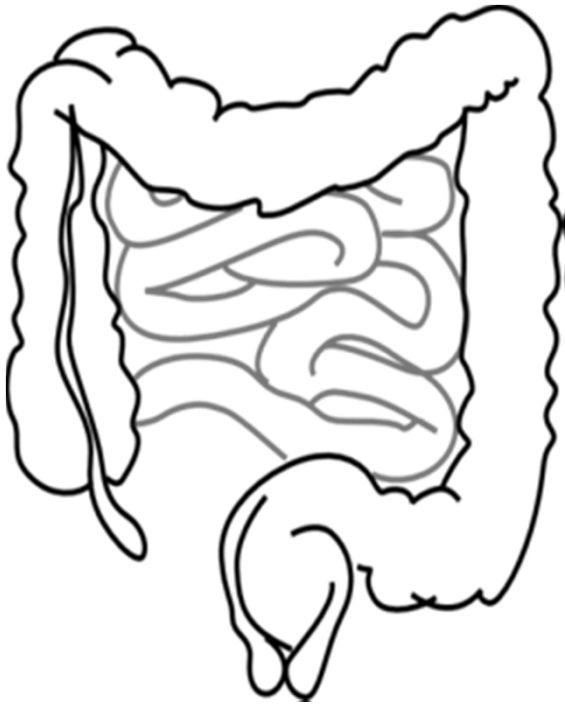
Το ασβέστιο βρίσκεται σε αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό (4ο κατά σειρά μέταλλο)

Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό διατηρούνται μέσα σε πολύ στενά όρια (**8,5– 10,5** mg/dl ή 2,15 - 2,57mmol/L) και του ιονισμένου ή ελεύθερου ασβεστίου **4,6 – 5,28** mg/dl ή 1,16-1,32 mmol/L

Η $[Ca^{2+}]$ δεν αντανakλά το ισοζύγιο του ασβεστίου. Παραμένει σταθερή είτε το ισοζύγιο είναι θετικό, αρνητικό ή ουδέτερο.

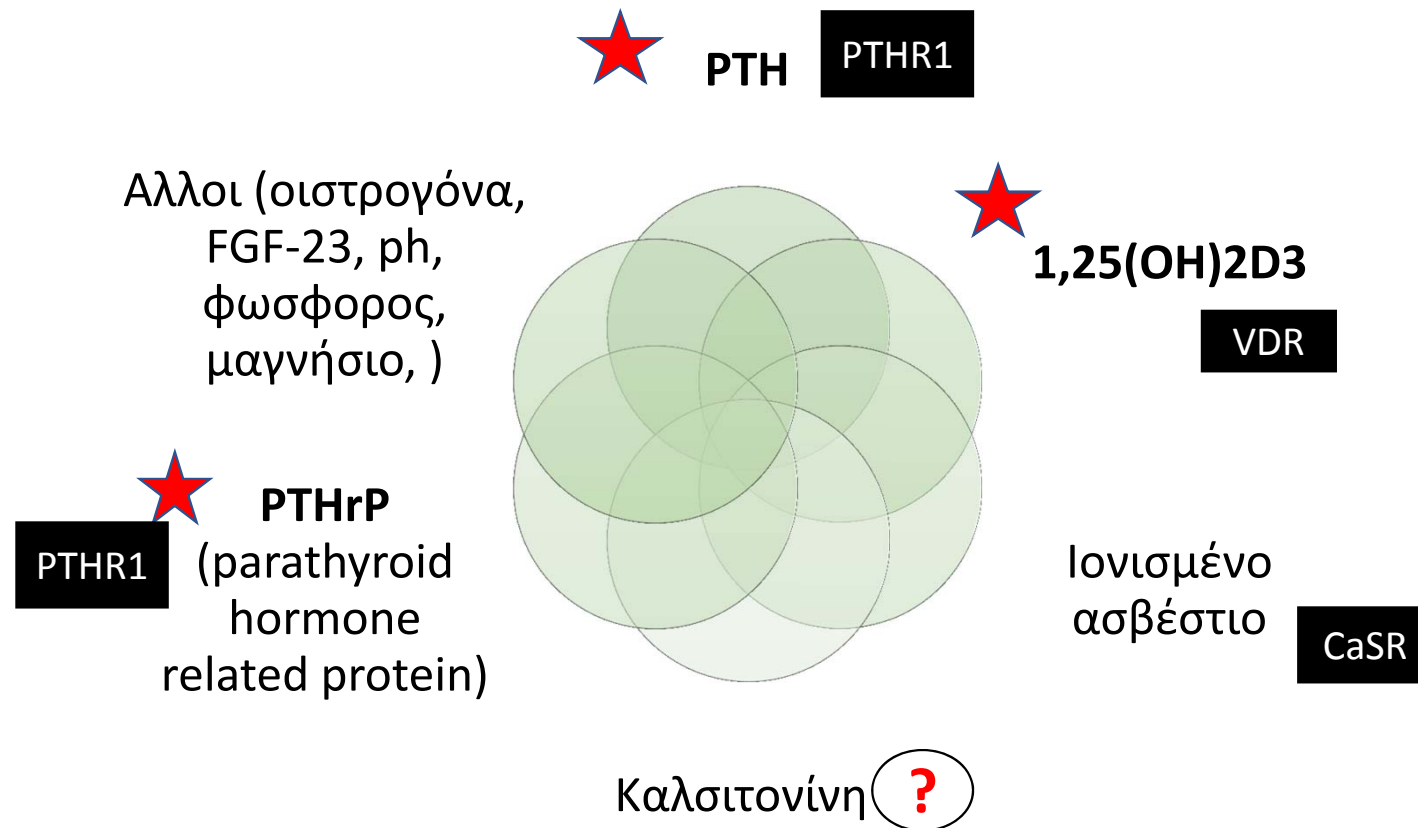
Ασβέστιο πλάσματος





Ρύθμιση ισοζυγίου

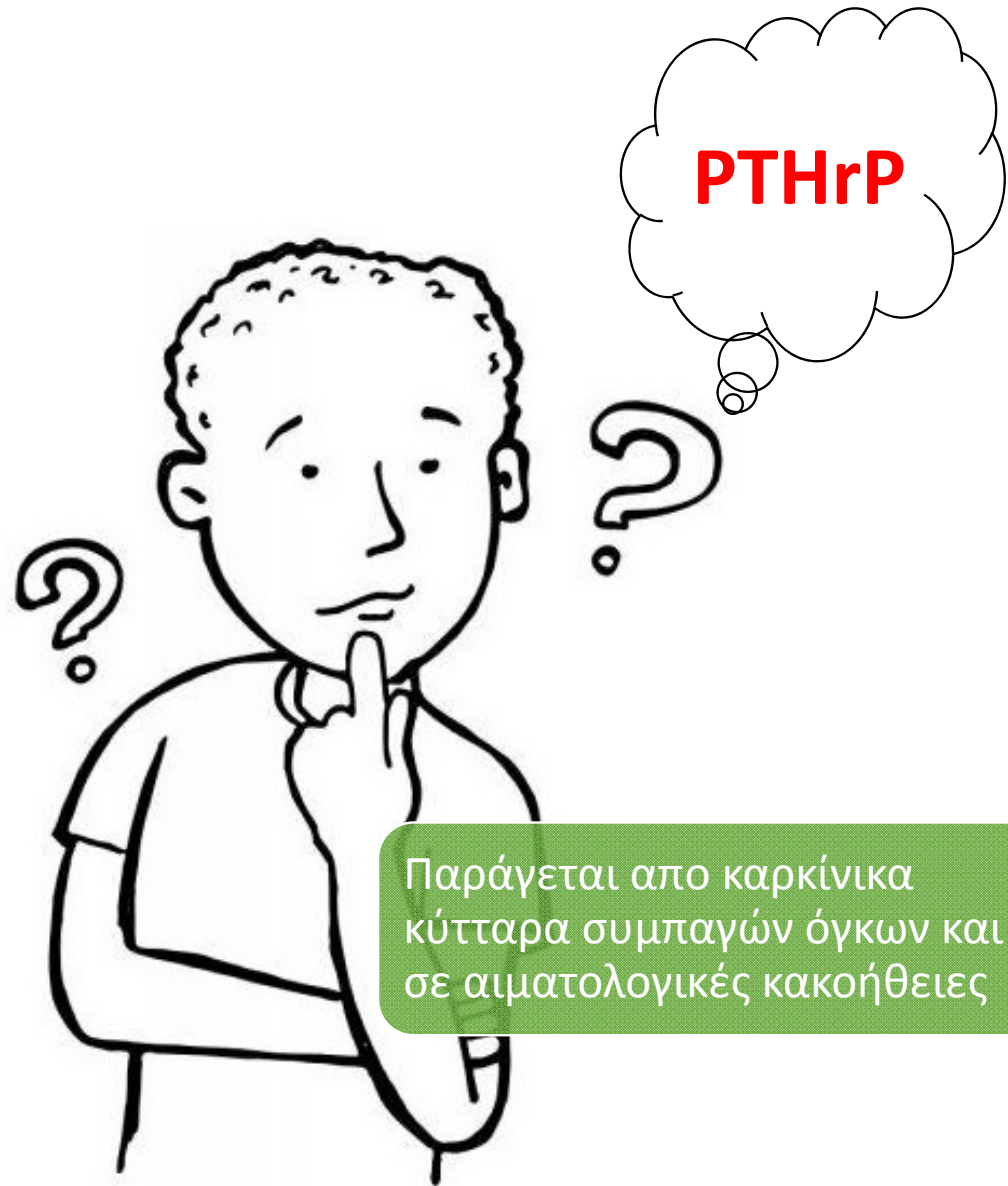
Παράγοντες που ρυθμίζουν την $[Ca^{2+}]$



Μεγάλο πεπτίδιο που κωδικοποιείται απο το γονίδιο PTHLH στο χρωμόσωμα 12

Μεγάλη ομολογία των 2 πεπτιδίων (PTH/PTHrP) – ενεργοποιούν τον ίδιο υποδοχέα (PTHr1) **αλλά** με διαφορετική συγγένεια (>PTH) και τρόπο σύνδεσης

Φυσιολογικά εκφράζεται σε διάφορους ιστούς (μαστό,πλακούντα,νευρικό σύστημα, λείο μυϊκό σύστημα)
Τα επίπεδα του στον ορό είναι αμελητέα



Παράγεται απο καρκίνικα κύτταρα συμπαγών όγκων και σε αιματολογικές κακοήθειες

Βασικοί μηχανισμοί

- Αύξηση οστικής επαναρρόφησης (οστεοκλαστες/οστεοβλάστες)

+ PTH, PTHrP, 1,25OH₂vitD

- Ιονισμένο ασβέστιο, καλσιτονίνη



- Μείωση νεφρικής απέκκρισης

+ PTH, PTHrP, 1.25VitD

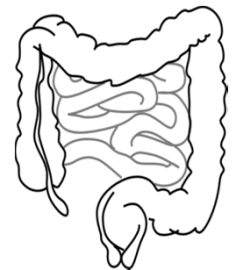
- Ιονισμένο ασβέστιο



- Αύξηση εντερικής απορρόφησης

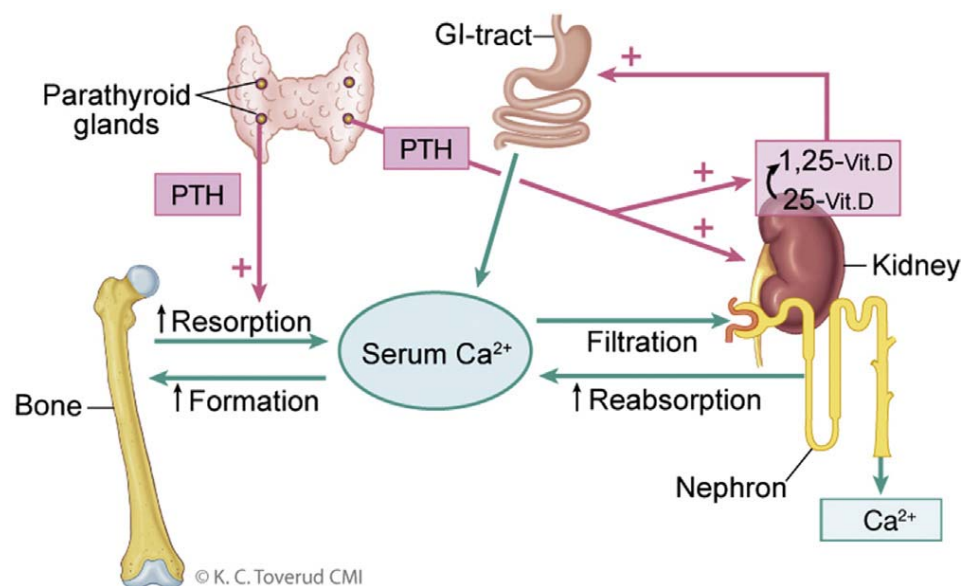
+ 1,25OH₂vitD

- καλσιτονίνη

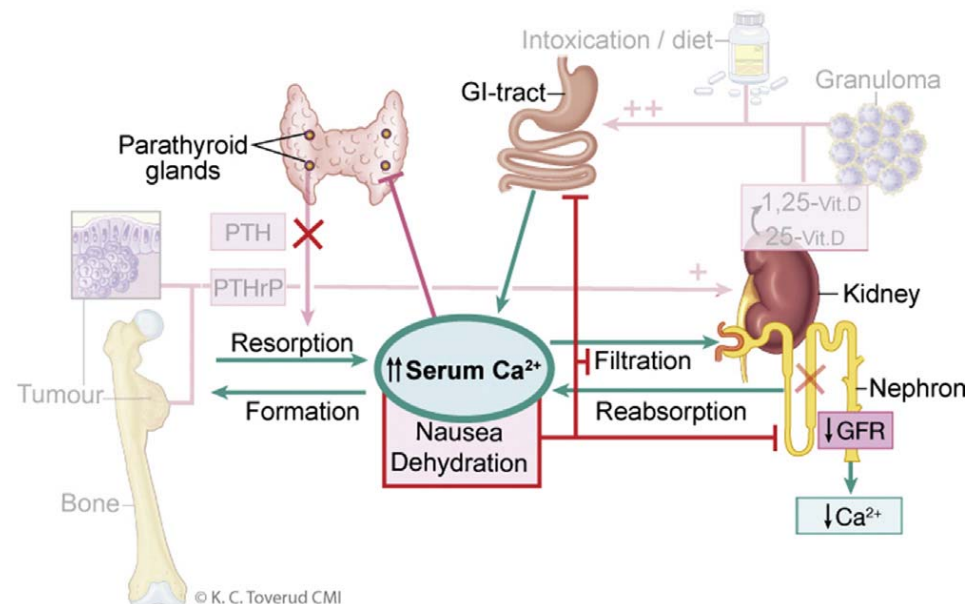


Ομοιόσταση ασβεστίου/ υπερασβεσταιμία

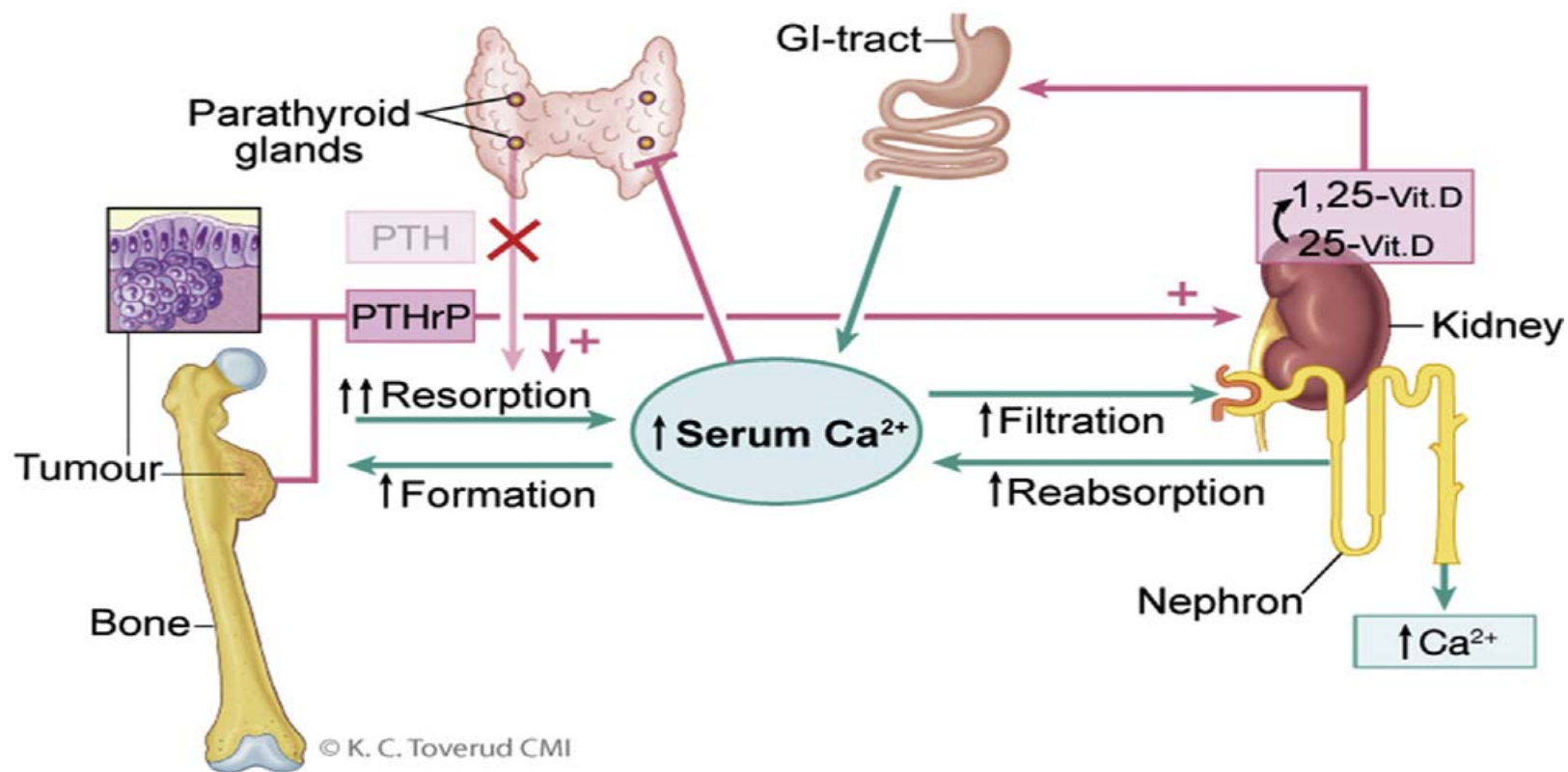
equilibrium



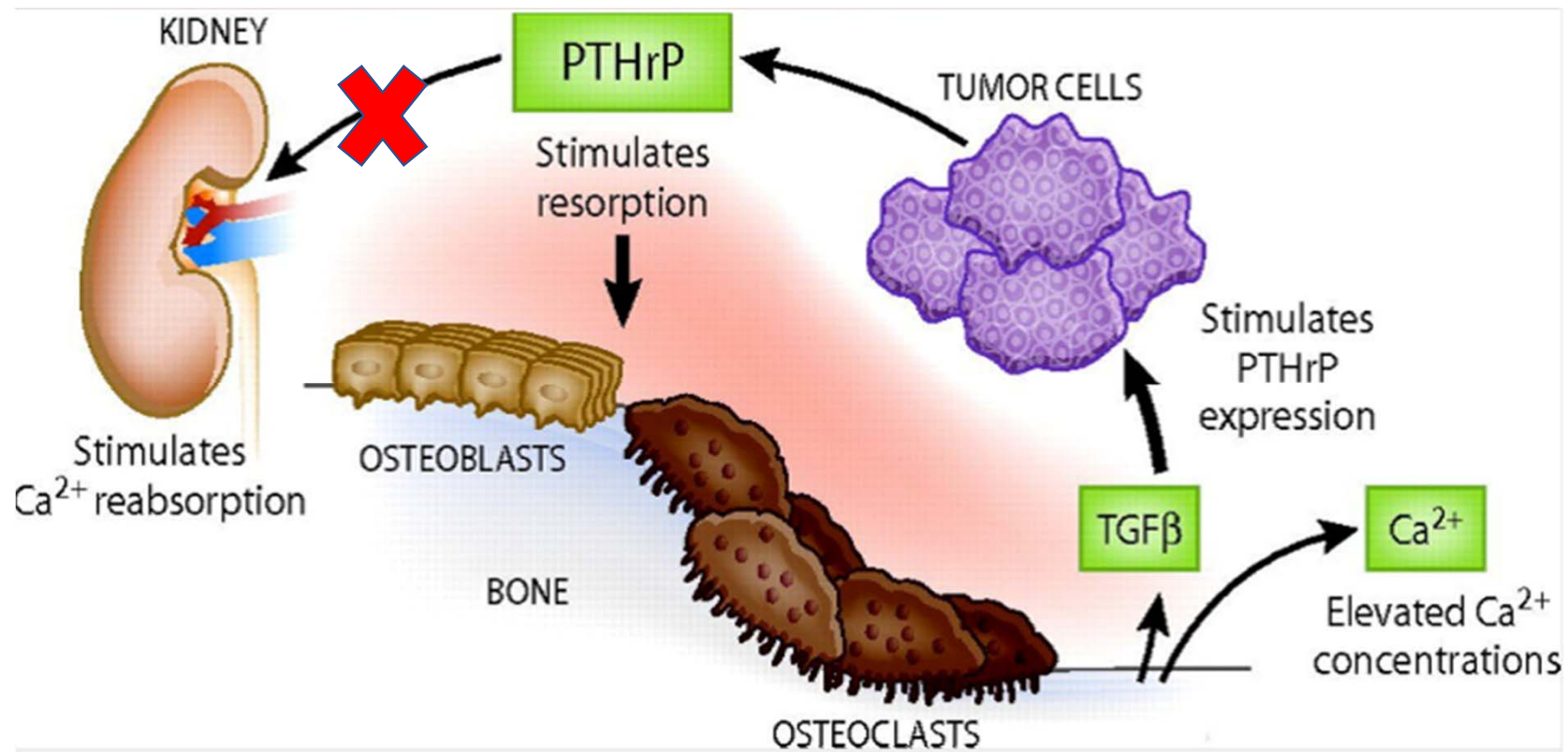
disequilibrium



Δράση PTHrP



Δράση PTHrP



Υπερασβεστιαμία

Οξεία <48h
Χρόνια >48h



ΓΕΝΙΚΑ

➤ $[Ca^{2+}] > 10,5 \text{ mg/dl}$ ή ιονισμένου $> 5,28 \text{ mg/dl}$

➤ Διόρθωση Ca/alb: ολικό ασβέστιο + $0.8(4 - \text{alb}[\text{gr/dl}])$

➤ Επιπολασμός 1-2% στο γενικό πληθυσμό, και 0,1-2,9% στους νοσοκομειακούς ασθενείς

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΤΑΙ

➤ **Ηπια**: $[Ca^{2+}] = 10,5 - 11,9 \text{ mg/dl}$

➤ **Μέτρια**: $[Ca^{2+}] = 12,0 - 13,9 \text{ mg/dl}$

➤ **Σοβαρή**: $[Ca^{2+}] = 14,0 - 16,0 \text{ mg/dl}$

Κλινική εικόνα

Ευρύ φάσμα εκδηλώσεων

Ανεξάρτητη από το αίτιο

Εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπερασβεστιαϊμίας και το χρόνο εγκατάστασης

Κλινικές εκδηλώσεις

ΗΠΙΑ

- Συνήθως χωρίς εκδηλώσεις
- Άτυπα συμπτώματα

ΜΕΤΡΙΑ

- Χρόνια: συνήθως ασυμπτωματική
- Οξεία: ποικίλες εκδηλώσεις

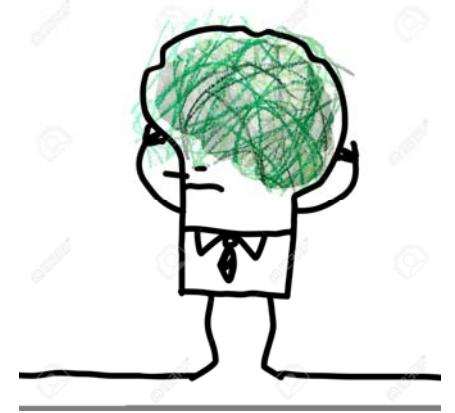
ΣΟΒΑΡΗ

- Επείγουσα κατάσταση
- Σοβαρές εκδηλώσεις

Κλινικές εκδηλώσεις

- ✓Γενικές/άτυπες
- ✓Νευροψυχιατρικές
- ✓Νευρομυικές
- ✓Γαστρεντερικές
- ✓Νεφρικές
- ✓Καρδιαγγειακές

Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις



Σε χρόνια, ήπια/μέτρια
υπερασβεσταιμία

- Γνωστικές διαταραχές,
ανησυχία, καταστολή, συναισθηματική
αστάθεια, κατάθλιψη, ψύχωση,
διαταραχές οράσεως και ομιλίας

Σε βαριά, οξείας εγκατάστασης
υπερασβεσταιμία

- Λήθαργος, σύγχυση, σπασμοί, κώμα

Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

- **Ανορεξία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ,κοιλιακό άλγος ,απώλεια βάρους** (μείωση τόνου λείων μυικών ινών, διαταραχές ΑΝΣ)
- **Οξεία παγκρεατίτιδα** (εναπόθεση ασβεστίου στον παγκρεατικό πόρο, ενεργοποίηση θρυψινογόνου στο παγκρεατικό παρέγχυμα)
- **Πεπτικό έλκος** (ασβέστιο-επαγόμενη έκκριση γαστρίνης)



Νευρομυικές εκδηλώσεις

Μυική αδυναμία

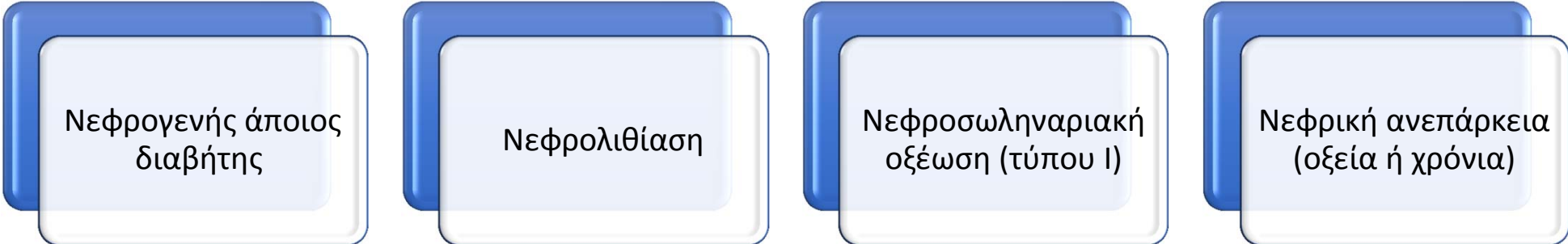
Μειωμένα αντανακλαστικά

Μυαλγία

Αρθραλγίες/οστικά άλγη

Χονδροεπασβέστωση

Νεφρικές εκδηλώσεις



Νεφρογενής άποιος
διαβήτης

Νεφρολιθίαση

Νεφροσωληναριακή
οξέωση (τύπου Ι)

Νεφρική ανεπάρκεια
(οξεία ή χρόνια)

Νεφρογενής άποιος διαβήτης

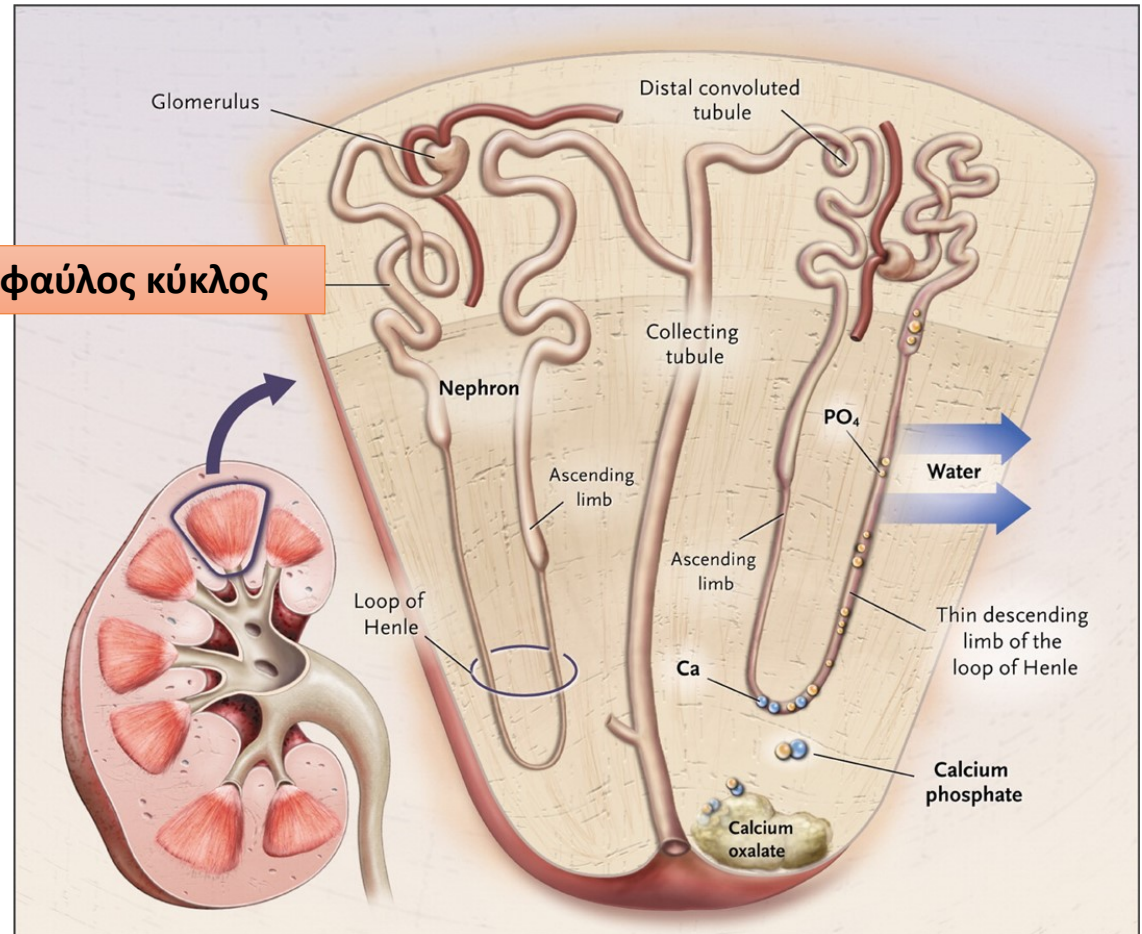
- Σε χρόνια υπερασβεστιαμία
- 20% των ασθενών
- Πολυουρία/πολυδιψία

➤ Πώς?

Διαταραχές όγκου/ αφυδάτωση/ φαύλος κύκλος

Διαταραχή συμπτωκνωτικής ικανότητας του νεφρού.

- Σωληναριακή βλάβη απο εναπόθεση του ασβεστίου στο μυελό, διαταραχή της ωσμωτικής κλίσης (μέσω CaSR), απορρύθμιση της λειτουργίας των ακουπορινών² προκαλούν αντίσταση στη δράση της ADH
- Άμεση βλάβη από ενεργοποίηση του υποδοχέα ασβεστίου (CaSR) σε α. Henle και άθροιστικό σωληνάριο.
- Πιθανή συμμετοχή οι PGs (E2)



Νεφρικές εκδηλώσεις

Νεφρολιθίαση

- ✓ Χρόνια υπερασβεστιαμία/υπερασβεστιουρία
- ✓ Συνήθως σε 1οπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό (15-20%)
- ✓ Σαρκοείδωση (4% 1η εκδήλωση)



**XNN+Χρόνια
υπερασβεστιαμία:
νεφρασβέστωση στο 50%**

Νεφρική ανεπάρκεια

- Ηπια χρόνια υπερασβεστιαμία: σπάνια
- Οξεία υπερασβεστιαμία: **ONB**- συνήθως αναστρέψιμη (αγγειοσύσπαση, υποογκαιμία)
- Χρόνια παρατεταμένη υπερασβεστιαμία/υπερασβεστιουρία: **XNN** (εκφύλιση νεφρικών σωληναρίων, ατροφία, διάμεση ίνωση, νεφρασβέστωση) - Μη αναστρέψιμη



Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις

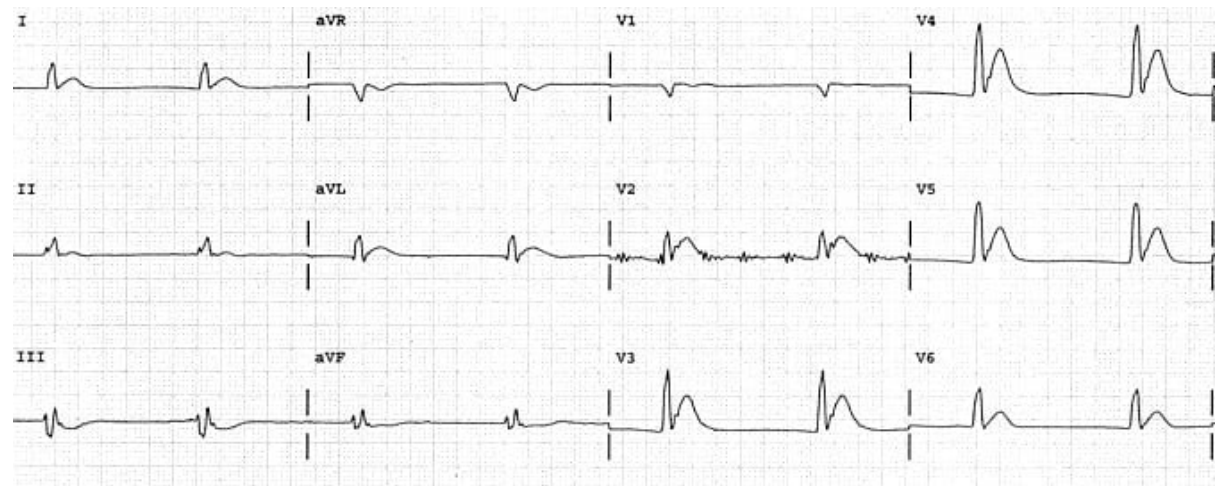
μείωση της ταχύτητας κοιλιακής αγωγής, βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου

Οξεία υπερασβεστιαμία

- Σοβαρές/απειλητικές για τη ζωή
- Αρρυθμίες (σύνδρομο "ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας", κολπική μαρμαρυγή
- Βράχυνση QT, παράταση PR
 - ► Διάστημα $Q_0T_c < 0,18 \text{ sec}$
 - Αρχή QRS – αρχή T
 - ► Διάστημα $Q_aT_c < 0,30 \text{ sec}$
 - Αρχή QRS – κορυφή T
- Άνοδος ST (εικόνα OEM)

Χρόνια υπερασβεστιαμία

- Επασβέστωση βαλβίδων, στεφανιαίων,
- ΑΥ, μυοκαρδιοπάθεια



Αντικειμενικά ευρήματα

- Δεν υπάρχουν

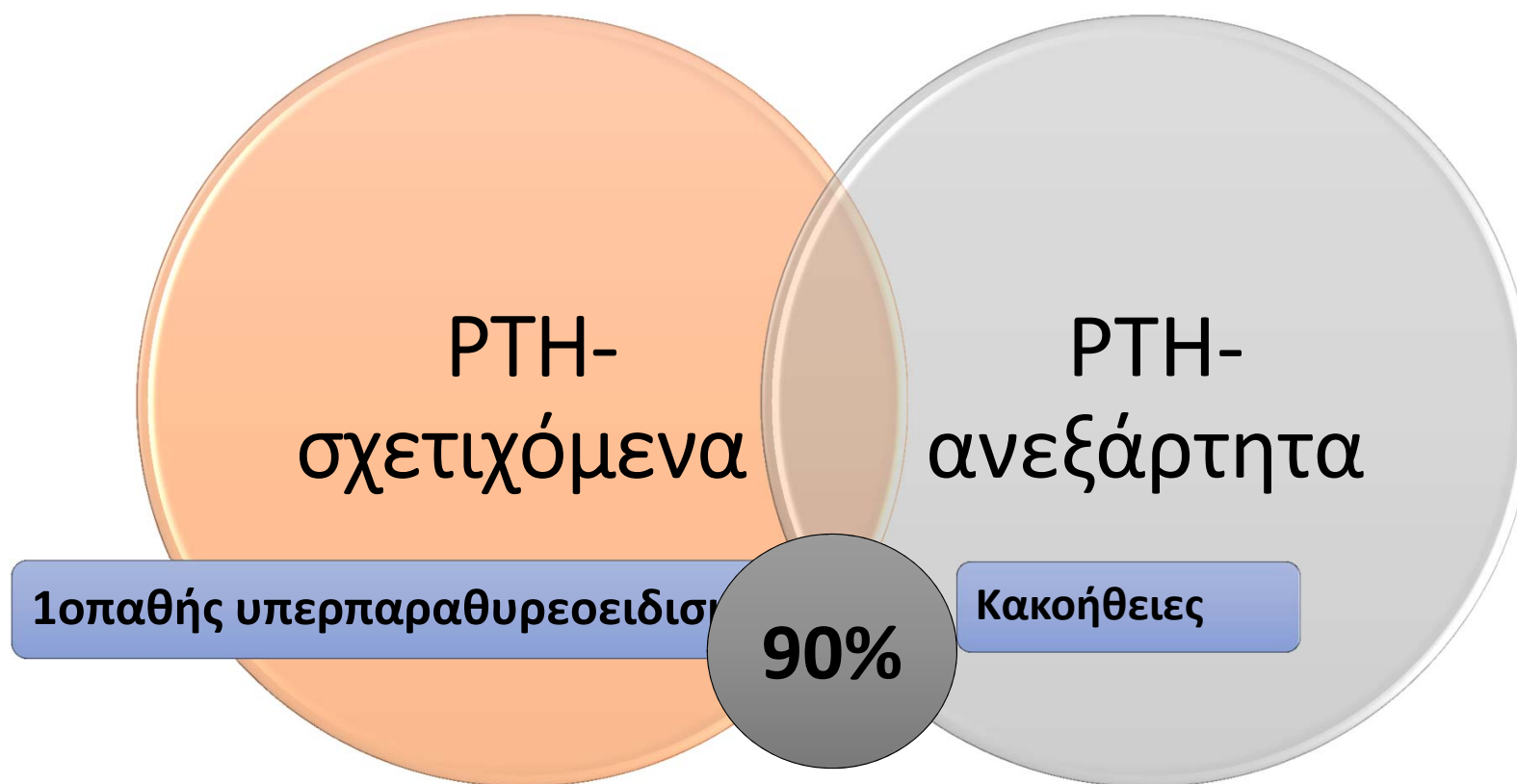
- ✓ Ευρήματα ενδεικτικά της υποκείμενης νόσου
- ✓ Άτυπα / σχετιζόμενα με υποογκαιμία

- Ζωνοειδής κερατοειδοπάθεια

- ✓ Σε χρόνια υπερασβεστιαμία
- ✓ Υποεπιθηλιακές εναποθέσεις φωσφορικού ασβεστίου
- ✓ Πολύ σπάνια εκδήλωση



Αίτια υπερασβεσταιμίας



PTH σχετιζόμενα



Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

- Αδένωμα (85-95%)
- Υπερπλασία (10-15%)
- Καρκίνωμα (<1%)

Πρωτοπαθής οικογενής υπερπαραθυρεοειδισμός

- MEN1
- MEN2α
- Υπερπαραθυρεοειδισμός- όγκος κάτω γνάθου

Οικογενής υποαβεστιουρική υπερασβεστιαμία (CA_sR)

Οικογενής μεμονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός

Σοβαρός νεογνικός υπερπαραθυρεοειδισμός (CaSR)

Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

- ΧΝΝ
- ΧΝΝΤΣ-Τχ

Ογκοί με έκτοπη παραγωγή PTH (ωοθήκες, πνεύμονας, θύμος, θυρεοειδής)

PTH ανεξάρτητα

90% των νοσηλευόμενων
Οξεία/σοβαρή υπερασβεστιαμία

Υπερασβεστιαμία σχετιζόμενη με κακοήθεια (MAH- malignancy associated hypercalcemia)

- MAH-PTHrP ή χυμική υπερασβεστιαμία της κακοήθειας 80%: συμπαγείς όγκοι (μαστός, πνεύμονας, νεφρός, πεπτικό) αιματολογικές κακοήθειες (non-Hodgkin, ΧΛΛ, ΧΜΛ, T-cell λευχαιμία/λέμφωμα)
- MAH- σχετιζόμενη με 1,25VitD: Hodgkin I. Και άλλα λεμφώματα
- MAH- τοπική οστεολυτική υπερασβεστιαμία: Π.Μ, λεμφώματα και μεταστατικοί όγκοι (μαστού/προστάτη)- κυτοκίνες

Κοκκιωματώδεις νόσοι (έκτοπη παραγωγή 1,25VitD)

- Λοιμώδεις (TB, ιστοπλάσωση, καντιντίαση, λέπρα, HIV)
- Μη λοιμώδεις (σαρκοείδωση, κοκκιωμάτωση wegener, Ενθέματα σιλικόνης-παραφίνης, Βηρυλλίωση)

PTH ανεξάρτητα

Ενδοκρινοπάθειες

- Υπερθυρεοειδισμός
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Επαγόμενη από φάρμακα

- Θειαζίδες ★
- Λίθιο
- Vit D, Vit A
- Milk-alkali syndrome
- Tamoxifen (θεραπεία μεταστατικού ca μαστού)
- Τοξικότητα από αλουμίνιο
- Τοξικότητα θεοφυλλίνης

Ραβδομυόλυση +ONB (στη φάση αποδρομής)

Ιδιοπαθής νεογνική υπερασβεστιαιμία (williams syndrome)

Ακινητοποίηση/N.paget

PTH ανεξάρτητα

ΧΝΝΤΣ- Αιμοκάθαρση

- Χορήγηση ασβεστίου- ανάλογων vitD3
- Αιμοκάθαρση με διαλύματα υψηλής περιεκτικότητας σε Ca

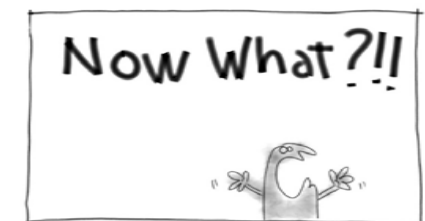
ΧΝΝΤΣ- Μεταμόσχευση (9-30%)

- Προυπάρχον υπερπαραθυρεοειδισμός
- Υψηλά επίπεδα D3
- υποφωσφαταιμία

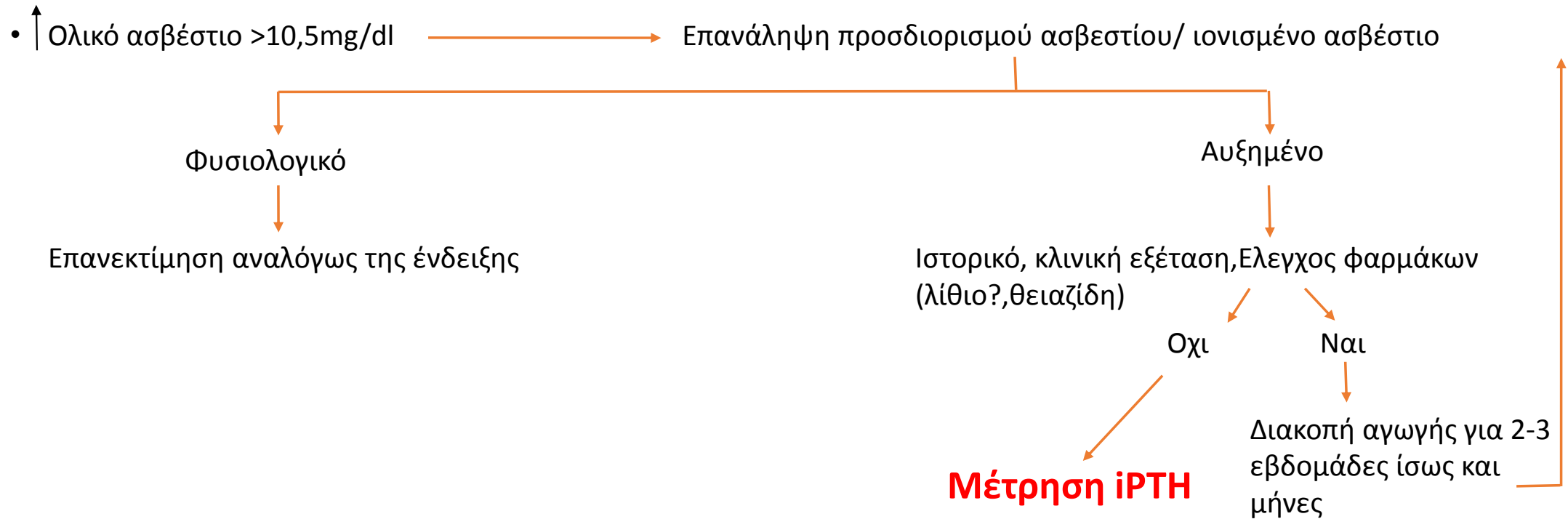
Διαγνωστική προσέγγιση

- ✓ Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις - επιβεβαίωση διάγνωσης
- ✓ έλεγχος ιονισμένου/ρΗ
- ✓ Τυχαίο εύρημα σε 10% των ασθενών
- ✓ Παρακολούθηση ασθενών με γνωστή κακοήθεια
- ✓ Παρακολούθηση ασθενών με λήψη φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεσταιμία
- ✓ Ιστορικό , κλινική εικόνα
- ✓ Αποκλεισμός ψευδουπερασβεσταιμίας
 - Υψηλό ολικό- φυσιολογικό ιονισμένο ασβέστιο
 - Αιμοσυμπύκνωση, αύξηση σφαιρινών (Π.Μ), ίσχαιμη περίδεση
 - **Καμία κλινική σημασία**

Οξέωση: αύξηση ιον.ασβεστίου
Αλκάλωση: μείωση ιον.ασβεστίου



Διαγνωστική προσέγγιση



PTH

Υψηλή ή ανώτερα φυσιολογικά

Χαμηλή

Μέτρηση ασβεστίου ούρων 24h

Βιοχημικός έλεγχος: Ur,Cr, Cl, Phos, pH

Χαμηλό: urine Ca<100mg/24h
FECa<0,01

- Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία

Κφ ή Υψηλό: Urine
Ca>200mg/24h
FECa>0,01

- Πρωτοπαθής ή τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Θεραπεία με λίθιο
- Όγκοι/έκτοπη PTH

PTH

Υψηλή ή ανώτερα φυσιολογικά

Εχει
αποκλειστεί
κακοήθεια?

Χαμηλή

VitD
υπερδο/λογία

Κοκκιωματώδεις νόσοι
Λεμφώματα (Hodgkin)
1,25(OH)Vitd3 υπερδο/λογία

Μέτρηση PTHrP

Συμπαγείς
όγκοι
Non-Hodgkin
λεμφώματα,
λευχαιμίες

χαμηλό

Υψηλό

Μέτρηση 25(OH) + 1,25OHVitD

ΜΑΗ-PTHrP (χυμική

Ενδοκρινοπάθειες, ακινητοποίηση, milk-alkali
syn., Φάρμακα, κακοήθεια
με οστεολυτικές βλάβες

Αύξηση
25+1,25OHVitD3

Χαμηλή 25(OH)
Υψηλή 1,25(OH)Vitd

Χαμηλή
25(OH)+1,25(OH)VitD



“Take home” messages



- ✓ Η υπερασβεστιαμία πρέπει πάντα να διερευνάται/ μη “φυσιολογική” διαταραχή
- ✓ Η σοβαρή οξείας εγκατάστασης υπερασβεστιαμία είναι θορυβώδης με βαριά κλινική συμπτωματολογία
- ✓ Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και κακοήθειες αποτελούν το αίτιο στο 90% των ασθενών
- ✓ Ιστορικό και κλινική εξέταση
- ✓ **PTH**, VitD, CaU24h, PTHrP ακρογωνιαίος λίθος στη διαφορική διαγνωστική



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!