

Vai palielināts kalcijs asinīs ir draugs vai ienaidnieks?

Primārs hiperparatireoīdisms, no PTH neatkarīgās hiperkalciēmijas, kaulu struktūras izmaiņas....



Ilze KONRĀDE MD, PhD

Endokrinoloģijas nodaļa RAKUS Stacionārs "Gaiļezers",

RSU Iekšējo slimību katedra

Ienaidnieks!

Šizofrēnijas pacients 15 gadus pakāpeniski palielinājis zivju eļļas daudzumu, ko lieto ik dienas.

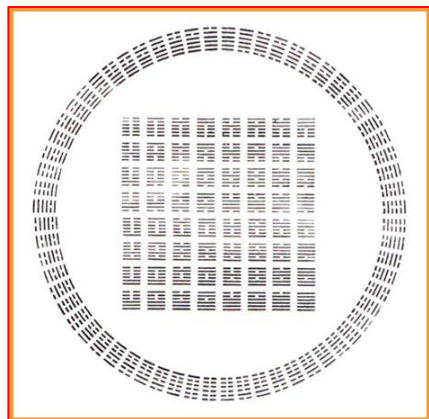
Pēdējo gadu katru dienu izdzērusi 500 ml uztura bagātinātāja, kas 1 tējkarotē (5 ml) satur:

1,2 g omega-3 taukskābju,

vitamīnu D 10 µg

vitamīnu A -250 µg

Stacionējot: Ca 2,87 mmol/l, Kreatinīns 249 µmol/l (GFA12 ml/min), PTH – 2 pg/ml (suprimēts), Vitamīns D 25(OH)- nenosakāmi augsts, ALAT 326 IU/ml



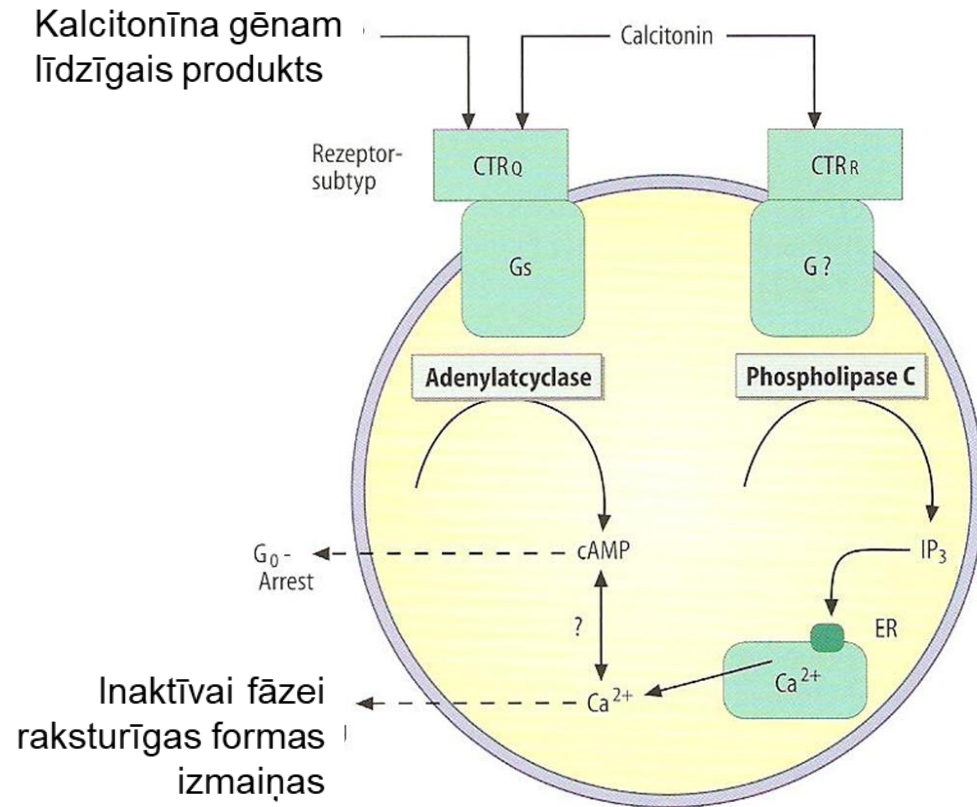
DT- labās nieres atrofija ar gandrīz pilnīgu kalcinozi, kreisā niere- multipli nierakmeņi

Dr. Ansgar Heck stāsts, Norvēģija

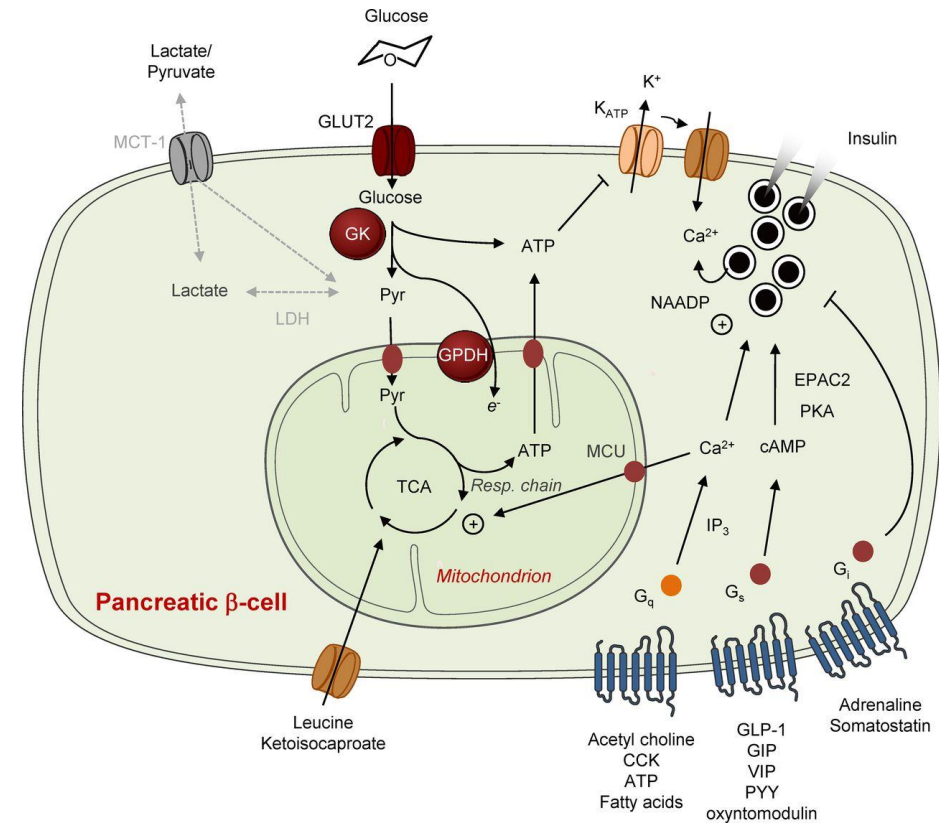
Intracelulārā Ca signālu kaskāde regulēbioloģisko procesus organismā

Supresija

Stimulācija



Modeļšūna: osteoklasts

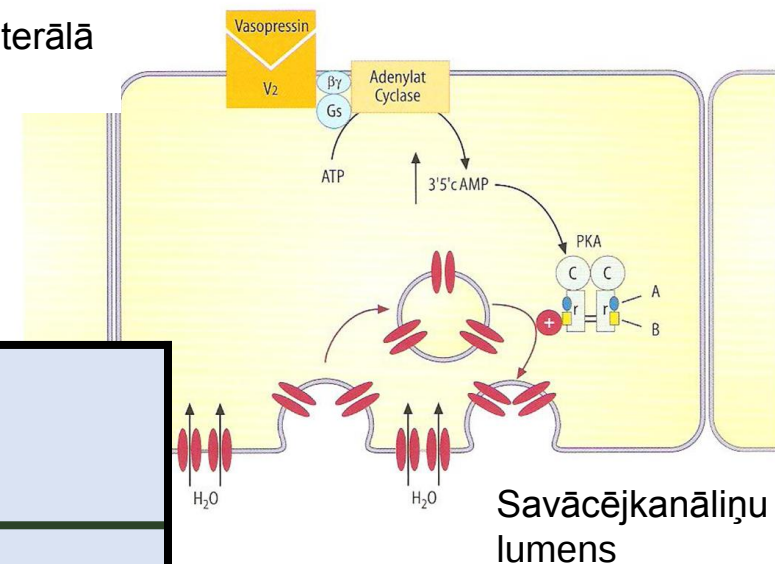


Modeļšūna: aizkuņģa dziedzera saliņu β- šūna

Hiperkalciēmijas simptomi

Skartais orgāns	Funkcionālie traucējumi	Dekompensācija pie hiperCa krīzes	Organiskas izmaiņas
Nieres	Hipostenūrija, poliūrija, polidipsija, el. zudums	Oligūrija ⇒ anūrija ⇒ nieru mazspēja	Nefrolitiāze (20%), nefrokalcinoze
Skelets	Artralģijas, sāpes kaulos, lūzumi		Kortikālo kaulu KMB samazināšanās subperiostālas rezorbcijas zonas, cistas

Bazolaterālā virsma



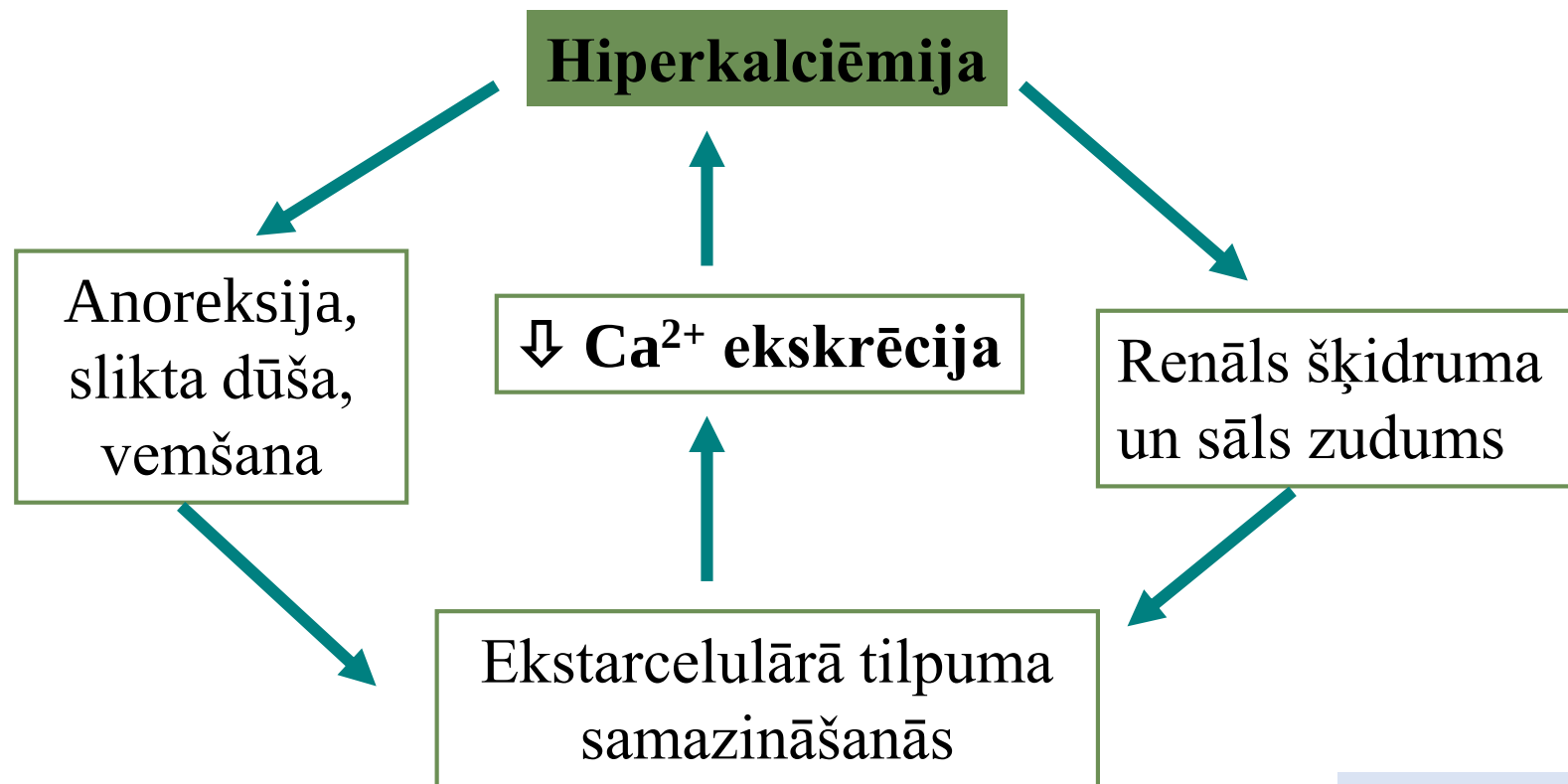
Hiperkalciēmijas simptomi

Skartais orgāns	Funkcionālie traucējumi	Dekompensācija pie hiper-Ca krīzes	Organiskas izmaiņas
Zarnu trakts	Slikta dūša, vemšana, obstipācijas, pastiprināta skābes (kuņģis) un fermentu (pankreas) produkcija	Vemšana	Peptiskas čūlas, recidivējoši pankreatīti
Saķīļojumi			Iespējami visos orgānos

Hiperkalciēmijas simptomi

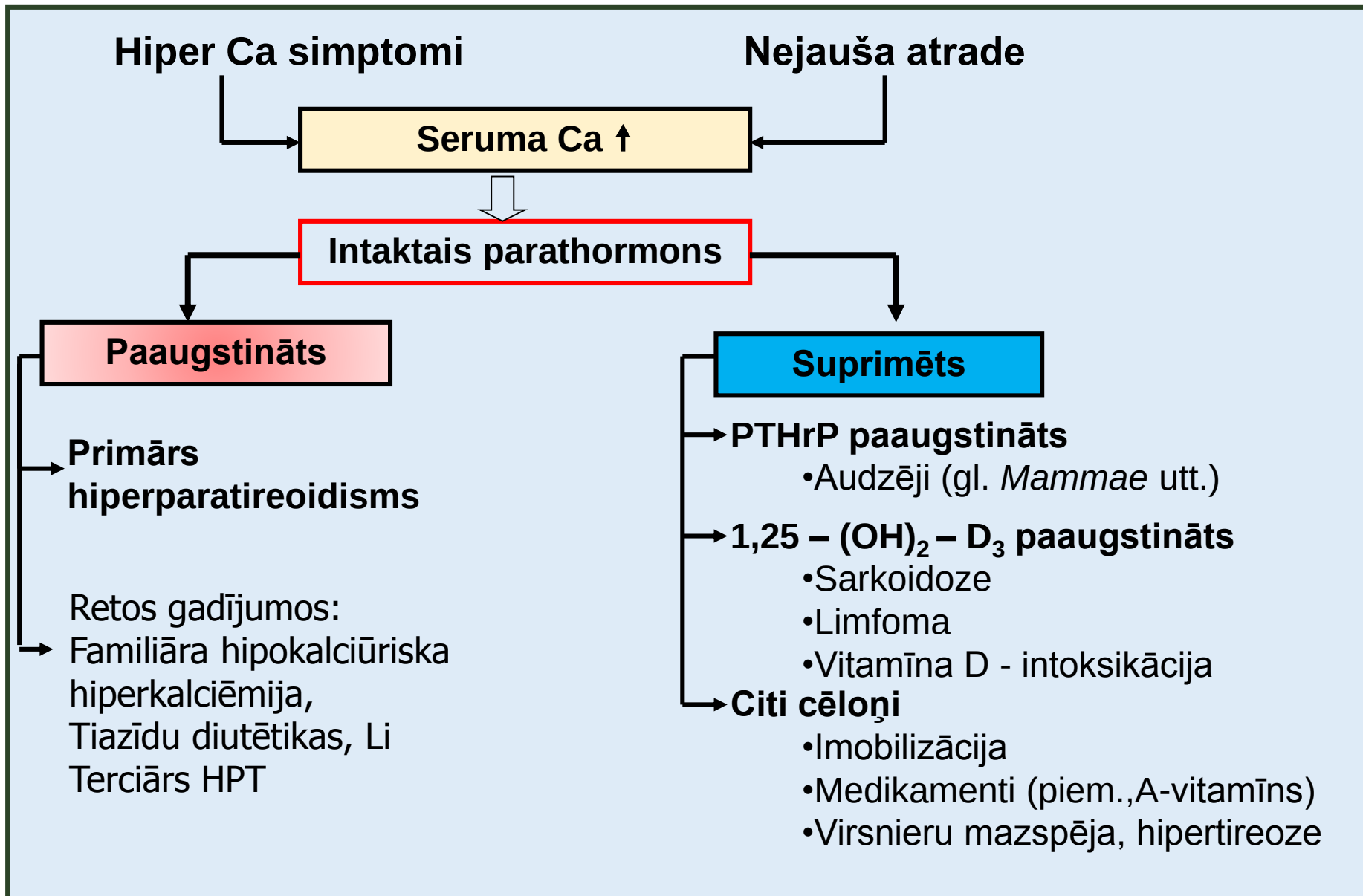
Skartais orgāns	Funkcionālie traucējumi	Dekompensācija pie hiperCa krīzes	Organiskas izmaiņas
♥/asinsvadu sistēma	QT intervāla saīsināšanās aritmijas, hipertensija		Vārstuļu kalcinoze
CNS	Varia: depresija, adinamija, psihosindroms u.c	Adinamija, miopātija, parēzes, somnolence, koma	

Hiperkalciēmijas “*circulus vitiosus*”

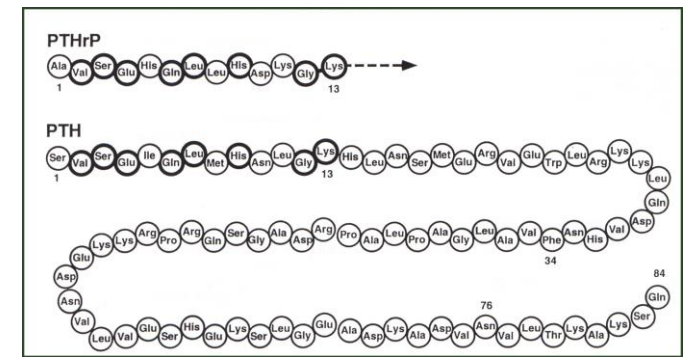
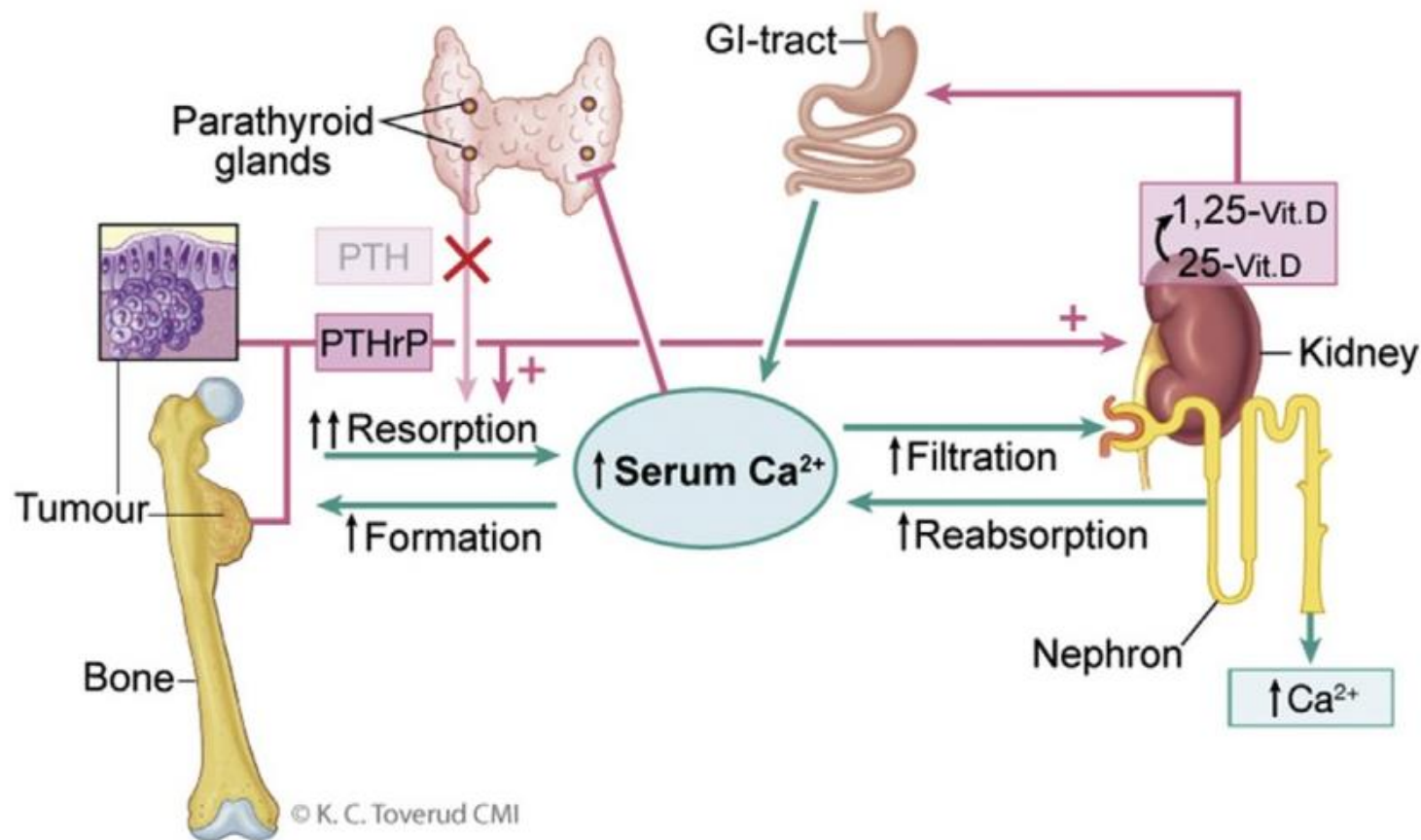


**Šķidruma substitūcija kā
pirmais terapeitiskais
pasākums!!!**

Hiperkalciēmijas diferenciāldiagnostiskā pieeja



PTHrP (humorāla paraneoplastiska) izraisīta hiperkalciēmija

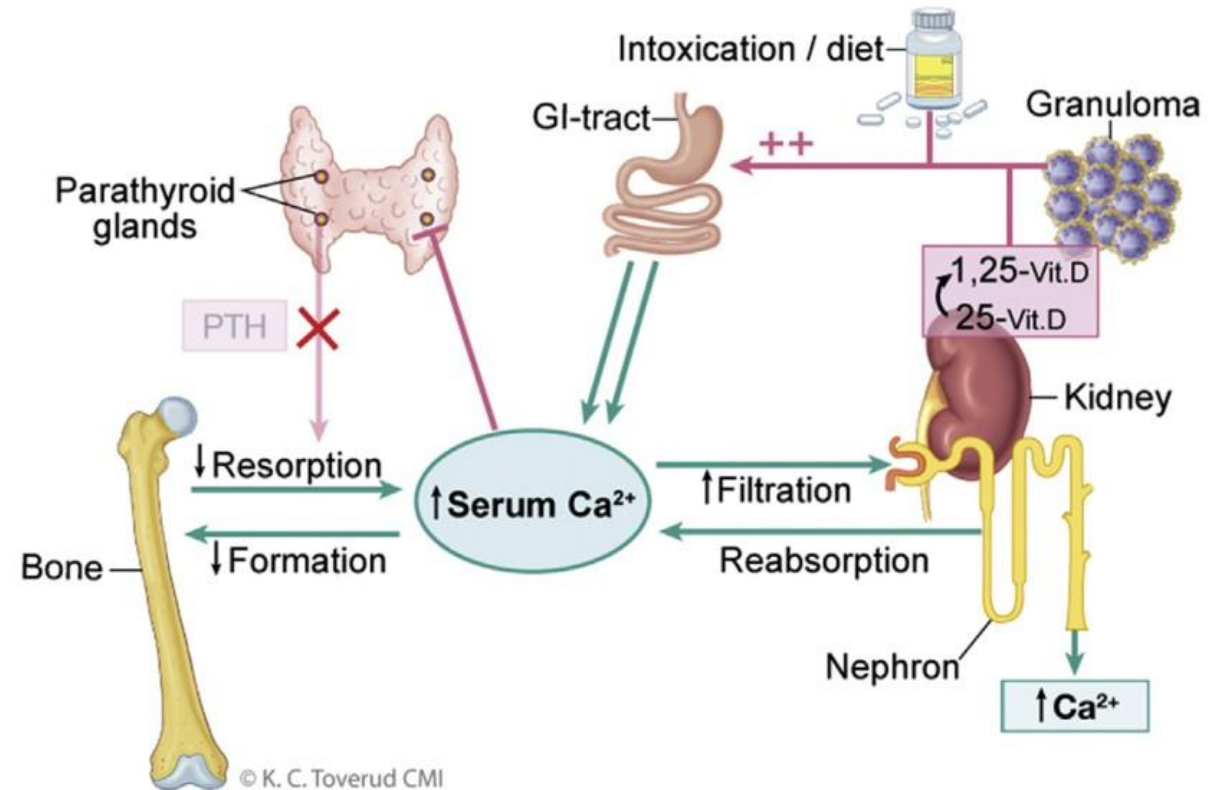


- Visbiežākā ar parathormonu nesaistītā hiperkalciēmija;
- Audzējs sekretē PTHrP, kas darbojas uz PTHR1 receptoru **osteoblastos**, paaugstinot kaulu rezorbciju;
- Nierēs- paaugstina Ca reabsorbciju/P ekskrēciju;
- Nestimulē vitamīna D aktivāciju!!- resp., zarnās Ca uzsūkšanās nepaaugstinās

PTHrP secernē visdažādākie audzēji: hepatocelulāra karcinoma, krūts, olnīcu, prostatas adenokarcinoma, holangiokarcinoma u.c. Minimāla nozīme pie ne-Hodžkina limfomas.

Vitamīna D atkarīgās paraneoplastiskās hiperkalciēmijas

- Hodžkina, ne-Hodžkina limfomas, T šūnu leikoze, retikarcinomas, tāpat – granulomatožu gadījumā (te-makrofāgos): patoloģiska pastiprināta 1- α - hidroksilāzes aktivitāte, kas konvertē D vitamīnu aktīvajā 1,25(OH)₂Vitamīnā D;
- Mehānisms- Nf-Kappa B ceļa aktivācija(nomāc OPG)



Primāra hiperparatireoīdisma klīniskās «Sejas»

Parathormona augšējā robeža

Autonoma PTH sekrēcija no viena vai vairākiem epitēlijķermenīšiem

Arteriāla hipertensija, kardiovaskulārās slimības

Nierakmeņi, eGFA <60 ml/min/1.73 m²

Osteoporoze, osteoporotiski lūzumi

Familiāra hipokalciūriskā
hiperkalciēmija

Simptomi



Normokalciēmisks
PHP

Viegls PHPT

Asimptomātisks
PHP

Simptomātisks
PHP

Pret albumīnu koriģētais kalcijs, mg/dl

Pirmās līnijas laboratorie testi: Ca, albumīns, fosfāts, PTH, 25(OH)D, 24 h Ca –ūrija, Kretinīns, GFA

Otrās līnijas laboratorie testi: Jonizētais kalcijs, 24-h fosfatūrija un urīna Kreatinīns (klīrensiem), SF, TSH, Mg

Izolēts paaugstināts PTH ...

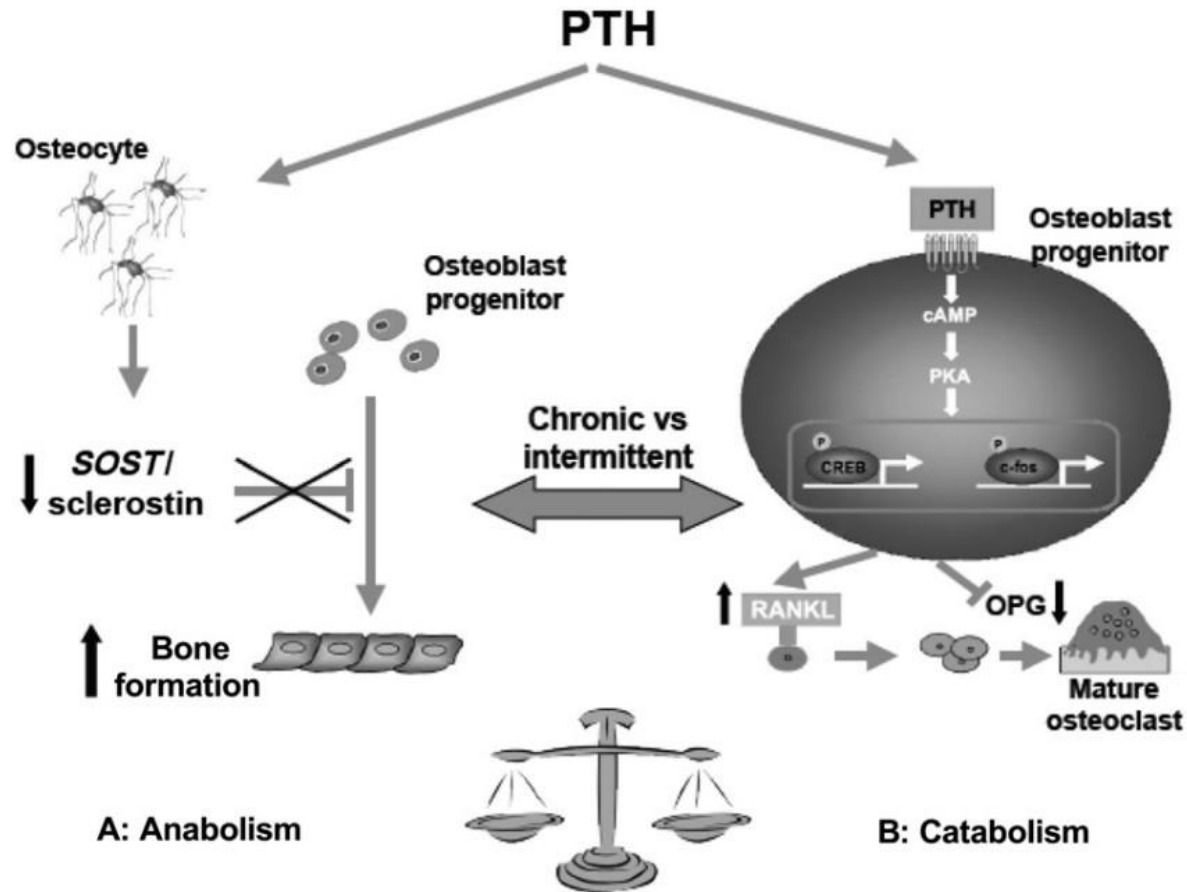
izslēdzam sekundārus HP iemeslus

SHPT iemesli	Bioķīmiskais marķieris	Referentie intervāli	Terapija
Vitamīna D deficīts/nepietiekamība	25(OH)D- vitamīns	>30 ng/ml	Holekalciferols/kalciferols (kalcitriola tests)
Ļoti maza Ca uzņemšana	Diētas dienasgrāmata 24 h kalciūrija	>1000 mg/d >100 mg/d	Diētas korekcijas un kalcija preparāti
Malabsorbcija	Kalprotektīns, citi testi		
Traucēta nieru funkcija	GFA	>60 ml/min	Mērķēta terapija
Hiperkalciūrija -cilpas diurētikas/ģenētiski defekti	24 h Ca ekskrecija	< 4.0 mg/kg/24h	Tiazīdu diurētiskie līdzekļi (50 mg/d- 2 nedēļas-tests)
Hipomagnezēmija	Mg	>1,0 mg/dl	Mg suplementācija
Pseudohipoparatiroidisms	GNAS mutācija vai metilācija		Kalcitriols
Kaulu bada sindroms	Sārmainā fosfatāze	<120 U/L	Lielas Ca un vit D devas
Pedžeta slimība	Sārmainā fosfatāze	<120 U/L	Bisfosfonāti
Medikamenti (Li, Bisfosfonāti, denosumabs)	CTX	<0,1	
Smaga hipotireoze	TSH	<4.0 mIU/L	Levothyroxinum

Primāra hiperparatireoīdisma pārmantotās formas

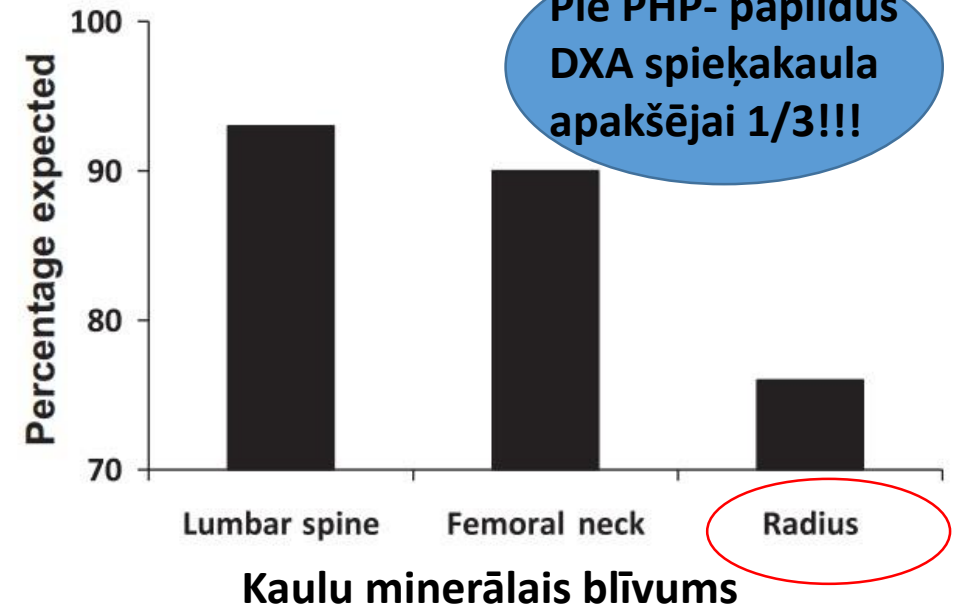
Sindroms	Klīniskā manifestācija	Gēns (proteīns)	Pārmantojamība
MEN 1	PHPT – 95%, adenohipofīzes adenomas (30%), aizkuņģa dziedzera NET, var būt arī kolagenomas, angiofibromas u.c.	MEN1 (menīns)	Autosomāli dominanta
MEN 2A	Medullārs vairogdziedzera vēzis (90%), feohromocitoma (50%), PHPT (20%)	RET (proto-onkogēns c-Ret)	Autosomāli dominanta
MEN 4	PHPT (80%), adenohipofīzes adenomas (~40%), pancreas NET, kā arī nieru angiomiolipomas u.c	CDKN1B (p27)	Autosomāli dominanta
FIHP	Izolēts PHPT	MEN1 CASR GSM2	Autosomāli dominanta
Hiperparatireoīdisma-žokļu audzēja sindroms	PHPT (80%), bieži-epitēlijķermenīšu karcinomas (>15%), žokļa Tu (>30%), un citi	CDC73 (parafibromīns)	Autosomāli dominanta

Primāra hiperparatireoīdisma (PHP) efekti uz kaulu struktūru



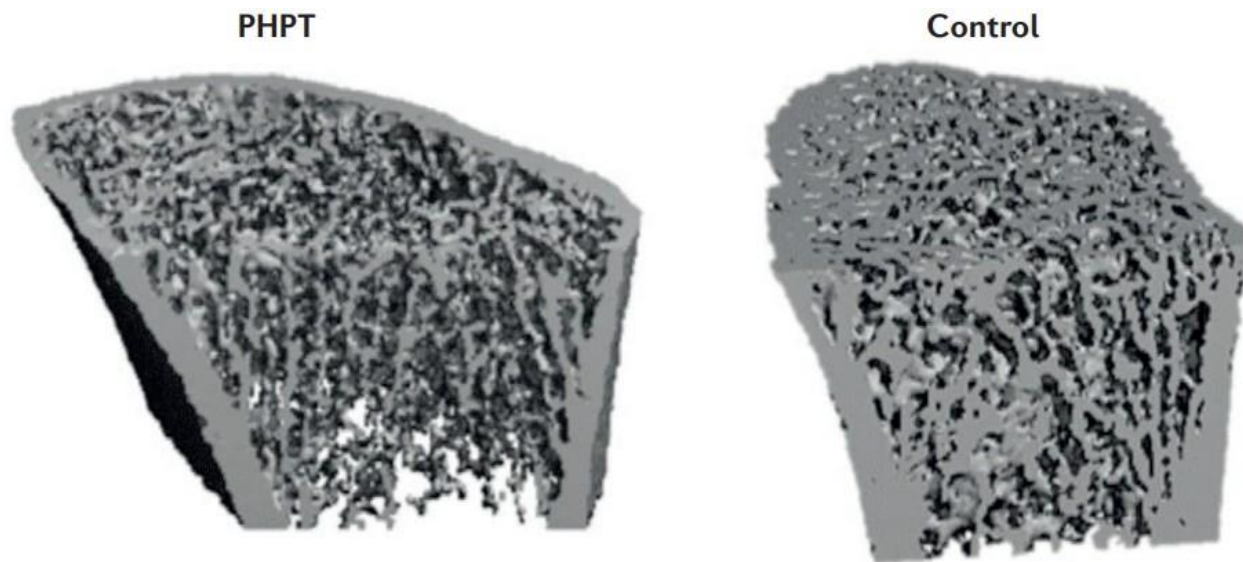
PTH piemīt duāls- **katabols un anabols** - efekts uz kaula struktūru: to determinē PTH kinētiskie rādītāji un kaula uzbūve- trabekulārs vai kortikāls kauls;

Anabolisms: osteocītā nomāc sklerostīna ekspresiju, tā kavējot osteoblastu inhibitoru; **Katabolisms:** nomāc OPG, aktivē RANKL

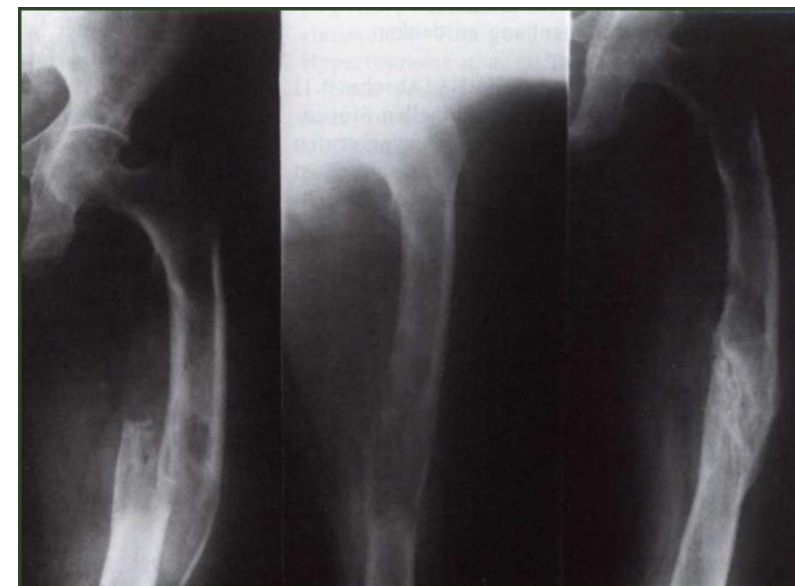


Parathormonam (PTH) PHP gadījumā galvenokārt katabols efekts uz kortikālo kaulu un anabols efekts uz trabekulāro kaulu! DXA: kaula minerālais blīvums viszemākais ir spieķa kaula apakšējā trešdaļā, resp., kortikālajā kaulā, bet relatīvi saglabāts skriemeļos, kas ir galvenokārt trabekulāras uzbūves;

Primāra hiperparatireoīdisma (PHP) efekti uz kaulu struktūru



Trabekulārās struktūras destrukcija PHP pacientam (augstas izšķirtspējas DT)



Osteitis fibrosa cystica/ «Brūnie tumori»

Ilgstošs novērojums ietverot 121 pacienti ar vieglu, 85% asimptomātisku HPT:

- pirmajos 8 gados KMB faktiski nemainījās, bet pēc 15 gadiem KMB samazinājās par 10% ($p < 0.05$) gūžas kaula kakliņā un spieķa kaulā pat par 35% ($p < 0.05$);

Zviedru kohortā MrOS pētījumā- gūžā un gūžas kaula kakliņā PHP grupā KMB ticami zemāks!

Gadījumu kontroles pētījumā, ietverot 150 sievietes menopauzē, PHP grupā skriemeļu lūzumu 6X vairāk

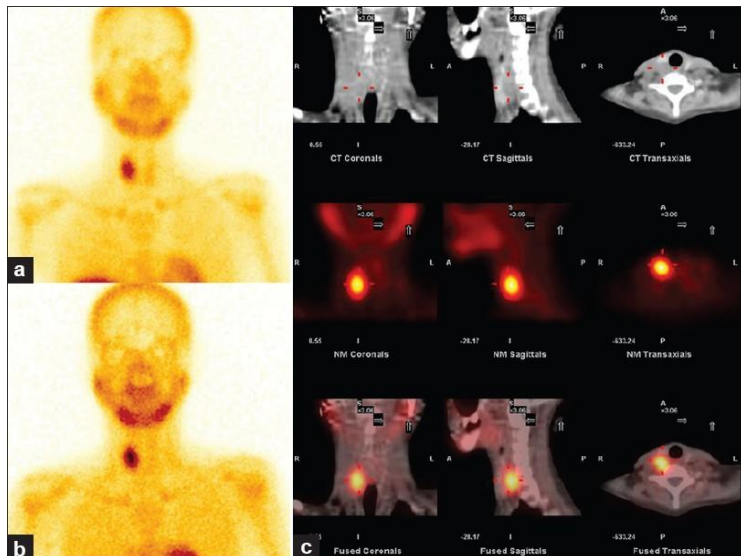
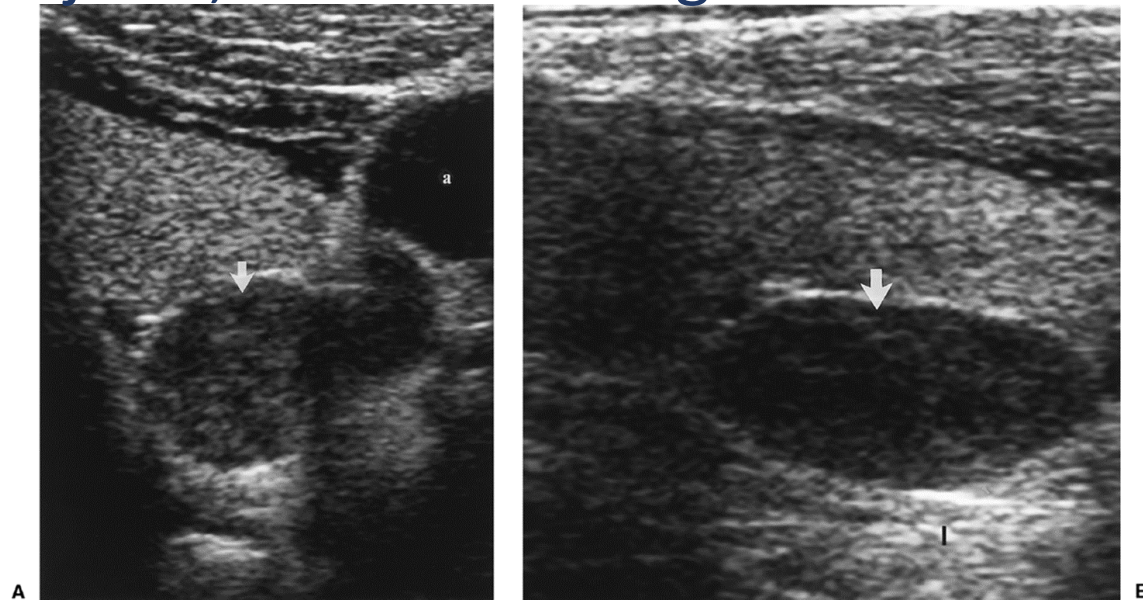


- Paciente IB, primāra hiperparatireoīdisma diagnoze noteikta 2009. g., kad izmeklēta saistībā ar sirds ritma traucējumiem;
- Regulāras laboratoriskās kontroles: Ca līmenis no 2,56 – 2,97 mmol/l, P- lielākoties normāls, PTH visās analīzēs paaugstināts līdz 167 pg/ml
- Atkārtoti veikta kakla USG, 3 reizes (dažādās klīnikās) epitēlijķermenīšu scintigrāfija, arī DT kakla orgāniem: **datu par epitēlijķermenīšu adenomu nav.**
- Pirms gada USG kakla orgāniem- susp. 0,5 cm adenoma gl. parathyreoidea dx. inferior, Dif.dg ar l/m!!!
- 2017. gada 27. decembrī bieži sirds ritma traucējumi, ko pavada spilgts diskomforts, hospitalizēta. Periodiski pagarināts QT intervāls.

Kritēriji un indikācijas ķirurģiskai terapijai pacientiem ar asimptomātisku primāru hiperparatireoīdismu

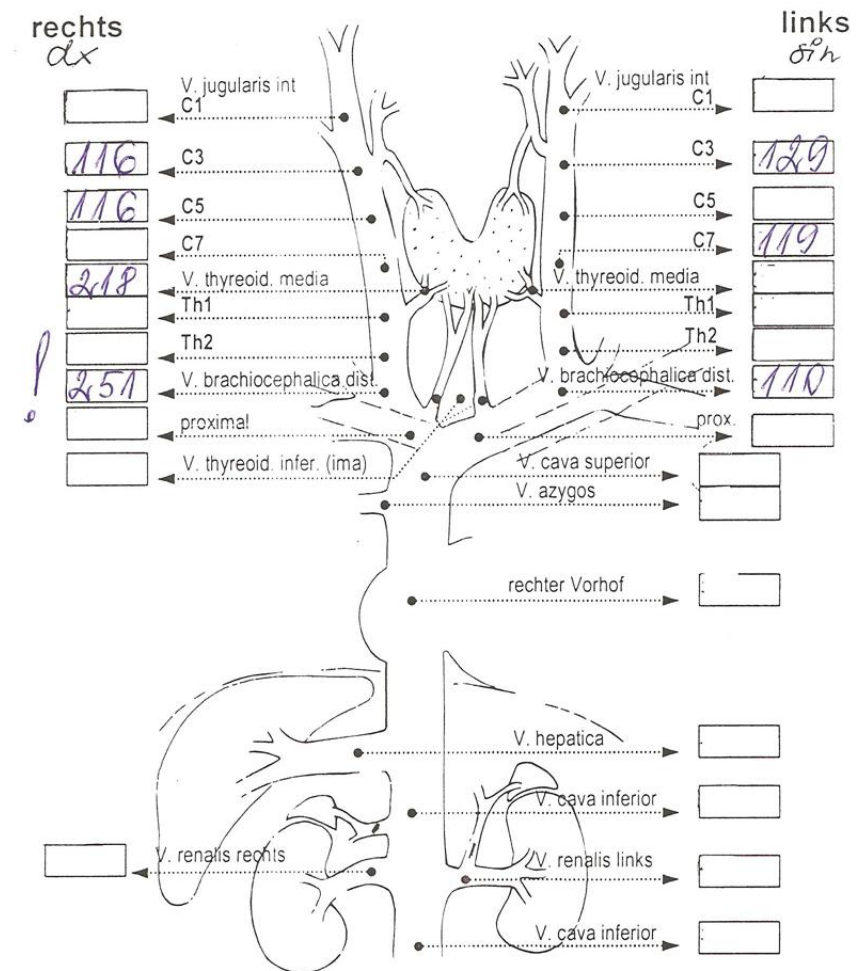
Kritērijs/monitorējamais kritērijs	2013. gada 4. starptautiskās darba grupas ziņojums par asimptomātiska PHP indikācijām ķirurģiskai terapijai
Ca līmenis asinīs mmol/l, kas pārsniedz normas augšējo robežu	0,25 mmol/l
Izmaiņas kaulu sistēmā (DXA ik 1-2 g)	A. KMB (DXA – 3 vietām): T skala <-2,5 skriemeļos, gūžas kaula kakliņā vai spieķa kaula distālajā trešdaļā
Ja ir sāpes mugurā, samazinās auguma garums	B. Skriemeļa lūzums attēldiagnostikā (RTG, DT, MRI)
Nieru struktūra/funkcija	GFA <60 mL/min
	24 h urīnā kalcija ekskrecija >400 mg/d (>10 mmol/d) un paaugstināts nierakmeņu veidošanās risks
	Ir nefrokalcinoze vai nierakmeņu slimība attēldiagnostiskajos izmeklējumos (RTG, USG vai DT)
Vecums	<50

USG vairogdziedzerim- hipoehogēns
veidojums, vienmēr Dif. Dg ar limfmezliem!!!



SPECT-CT epitēliķkermenīšiem

Selektīvā kakla vēnu kateterizācija ar PTH noteikšanu



Konservatīvā primāra hiperparatireoīdisma terapija

- Hidratācija (2-2,5 L/D)
- Kalcijs uzturā (faktiski nav būtiski jāierobežo), bet sekot līdzī medikamentiem – Nē!!!- Tiazīdi!
- Vitamīns D (rekomendējamais līmenis >30 mg/mL). Suplementācija ar mazām d vitamīna devām: 600-1000 IU/d
- Cinakalcet – 30 mg/d, galvenokārt, ja KI operācijai vai nelokalizējamās simptomātiskas formas;
- Alendronāts- ar mērķi uzlabot KMB