

# Η διαφορική διάγνωση υπερασβεστιαμίας

*Ιωάννης Γ. Γιώβος*

Ενδοκρινολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

.....

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Αληθής υπερασβεστιαμία
3. Κλινικές εκδηλώσεις
4. Κλινική εξέταση
5. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση
6. Βιβλιογραφία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερασβεστιαμία αποτελεί ένα σχετικά συχνό κλινικό πρόβλημα. Οφείλεται, σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, σε μία αύξηση του, φυσιο-λογικά σημαντικού, ιονισμένου κλάσματος του ασβεστίου. Το 40 έως 45 % του  $\text{Ca}^{2+}$  στον ορό είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως λευκοματίνη. Συνεπώς, αυξημένη δέσμευση στις πρωτεΐνες αυξάνει το ολικό ασβέστιο στον ορό χωρίς αύξηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$  (Αφυδάτωση, Πολλαπλούν Μυέλωμα). Το φαινόμενο ονομάζεται “ψευδο-υπερασβεστιαμία”

## ΑΛΗΘΗΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΑΙΜΙΑ

Αληθής υπερασβεστιαμία προκύπτει όταν η είσοδος του  $\text{Ca}^{2+}$  στην κυκλοφορία υπερβαίνει την απέκκριση του στα ούρα ή την εναπόθεση του στα οστά. Πηγές ασβεστίου είναι συνήθως τα οστά και το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ). Είναι λογική συνεπώς η διαίρεση των αιτίων της υπερασβεστιαμίας ανάλογα με τον κύριο μηχανισμό συσσώρευσης του ιόντος. Αν και τα νοσήματα που μπορούν να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία είναι αρκετά, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠ), και τα κακοήθη νοσήματα καλύπτουν αιτιολογικά το 85% περίπου των περιπτώσεων (1-3).

### Πίνακας. Αίτια υπερασβεστιαμίας

Αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου

Αυξημένη οστική απορρόφηση

Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Κακοήθεια

Υπερθυρεοειδισμός

Αζινητοποίηση

Άλλα - Νόσος paget, οιστρογόνα ή αντιοιστρογόνα σε μεταστατικό καρκίνο μαστού, υπερβιταμίνωση Α, ρετινοϊκό οξύ

Διάφορα Αίτια

Χρόνια λήψη λιθίου

Διουρητικά ομάδος Θειαζίδης

Φαιοχρωμοζύττωμα

Ανεπάρκεια επινεφριδίων

Ραβδομυόλυση και Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια

Τοξικότητα θεοφυλλίνης

Οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία

Μικτές μορφές

Υπερβιταμίνωση D

Αυξάνει τόσο την εντερική απορρόφηση όσο και την οστική αποδόμηση

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Αύξηση οστικής απορρόφησης, αύξηση σωληναριακής επαναρρόφησης, και νεφρική σύνθεση της  $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$

Η υπερασβεστιαμία ως πρώτη κλινική εκδήλωση μιάς κακοήθειας δεν είναι συχνή και η διάγνωση της νεοπλασίας τίθεται συνήθως πρό της εμφάνισης των αυξημένων επιπέδων του ασβεστίου στο πλάσμα. Συνεπώς, η εμφάνιση υπερασβεστιαμίας σε ένα, κατά τα άλλα ασυμπτωματικό ασθενή, οφείλεται συνήθως σε πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό, ενώ τα κακοήθη νοσήματα ευθύνονται συνήθως για την εμφάνιση υπερασβεστιαμίας σε νοσηλεύομενους ασθενείς. Ωστόσο, αισθητά έχει αυξηθεί η συχνότητα του προβλήματος στο σύνδρομο milk-alkali που προκαλείται από την αυξημένη χρήση αλάτων ανθρακικού ασβεστίου για την πρόσληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης και την υπερφωσφαταιμία που εμφανίζεται στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (4). Μεμονωμένες αυξήσεις των τιμών του ασβεστίου πρέπει να επαναλαμβάνονται για επιβεβαίωση της διάγνωσης. Προηγούμενες τιμές πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη. Απο μακρού χρόνου εγκατεστημένη ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία εγείρει την πιθανότητα οικογενούς υπασβεστιαμικής υπερασβεστιαμίας. Ο βαθμός της υπερασβεστιαμίας μπορεί να είναι διαγνωστικά χρήσιμος. Ο ΠΥΠ συνοδεύεται συχνά με οριακή ή ελαφρά υπερασβεστιαμία με την συγκέντρωση του ασβεστίου να είναι συχνά κάτω των 11 mg/dl. Τιμές ασβεστίου άνω των 13 mg/dl είναι ασυνήθεις στον ΠΥΠ και, επί απουσίας άλλης εμφανούς αιτίας, συναντάται περισσότερο συχνά σε κακοήθειες.

Συνεπώς, η αιτία της υπερασβεστιαμίας μπορεί συνήθως να τεθεί από την κλινική εικόνα, το ιστορικό, την φυσική εξέταση, την ακτινογραφία θώρακος (κακοήθεια ή σαρκοείδωση) και τα εργαστηριακά ευρήματα (περιλαμβάνοντας την ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών για πιθανό πολλαπλούν μυέλωμα) θα αποδώσουν την σωστή διάγνωση με μία ακρίβεια 95% (1). Με την μέτρηση της PTH η ακρίβεια θα φθάσει το 99%. Φαίνεται να υπάρχει υψηλότερη επίπτωση υπερπαραθυροειδισμού σε ασθενείς με κακοήθεια από ότι στον γενικό (2,3). Συνεπώς, παρά το αυξημένο κόστος, φαίνεται λογικό να μετράται το ολικό μόριο της PTH ως παράγοντας ρουτίνας στην εκτίμηση της υπερασβεστιαμίας ακόμη και σε ασθενείς με δεδομένη κακοήθεια. Άλλες μετρήσεις πρέπει να γίνονται μόνον σε ειδικές περιπτώσεις

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η υπερασβεστιαμία μπορεί να παρουσιάσει εκδηλώσεις από πληθώρα οργάνων και συστημάτων. Τα περισσότερο συχνά συμπτώματα δεν είναι ειδικά. Περιλαμβάνουν: *Κόπωση, αδυναμία, ανορεξία, κατάθλιψη, διάχρτα κοιλιακά άλγη, και δυσκοιλιότητα*. Η αντιστροφή τους μετά επέμβαση, φανερώνει την σχέση τους με την υπερασβεστιαμία ή πιθανώς την υπερέκκριση της PTH

*Τα επίπεδα και ο ρυθμός*. Η έκταση των συμπτωμάτων εξαρτάται τόσο από τον βαθμό όσο και από τον ρυθμό ανύψωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Επίπεδα ασβεστίου 12 έως 14 mg/dL μπορεί να είναι καλά ανεκτά σε χρόνια παρουσία, ενώ μία οξεία ανύψωση μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της συνειδήσεως

*Γαστρεντερικές Διαταραχές*. Η δυσκοιλιότητα αποτελεί το συνηθέστερο σύμπτωμα σε

ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία οποιασδήποτε αιτιολογίας. Ανορεξία και διάχυτα κοιλιακά ενοχλήματα είναι συνήθη. Το ασβέστιο διεγείρει την έκκριση γαστρίνης και σπάνια η σοβαρή υπερασβεστιαϊμία οδηγεί σε οξεία παγκρεατίτιδα.

*Νεφρική δυσλειτουργία.* Αυτή μπορεί να εμφανισθεί ως

*Νεφρολιθίαση.* Εμφανίζεται σε ασθενείς με μακροχρόνια υπερασβεστιαϊμία

*Νεφρογενής άποιος διαβήτης.* Χρόνια υπερασβεστιαϊμία οδηγεί σε διαταραχή της ικανότητας συμπύκνωσης και μπορεί να προκαλέσει πολυουρία και πολυδιψία στο 20% περίπου των ασθενών.

*Νεφρική σωληναριακή οξέωση.* Χρόνια υπερασβεστιαϊμία σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε τύπου 1 (άπω) νεφρική σωληναριακή οξέωση

*Νεφρική ανεπάρκεια.* Η ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας σε πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό σχετίζεται με τον βαθμό και την διάρκεια της υπερασβεστιαϊμίας.

*Νεφρασβέστωση.* Αντανακλά σοβαρή νεφροπαρεγχυματική νόσο.

*Χρόνια υπερασβεστιαϊμική νεφροπάθεια.* Εικόνα ενδιάμεσης νεφρίτιδος με πολυουρία, απώλεια άλατος και υπέρταση

*Νευροψυχιατρικές διαταραχές.* Είναι αρκετά συχνές και περιλαμβάνουν, άγχος, κατάθλιψη, διαταραχή του γνωστικού καθώς και οργανικά ψυχοσύνδρομα, διαταραχές προσωπικότητας και συναισθήματος, σύγχυση, οργανική ψύχωση, παραισθήσεις, υπνηλία και κώμα

*Καρδιαγγειακή νόσος.* Μακροχρόνια υπερασβεστιαϊμία μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση ασβεστίου στις καρδιακές βαλβίδες, τα στεφανιαία και τις ίνες του μυοκαρδίου, βράχυνση του δυναμικού δράσης του μυοκαρδίου, που αντανακλάται στην βράχυνση του QT και τέλος υπέρταση

*Νευρομυϊκά συμπτώματα.* Σοβαρή μυϊκή αδυναμία συναντάται σπάνια στον υπερπαραθυροειδισμό αλλά ελαφρά αδυναμία είναι συνήθης. Αποτελεί σημαντικό σημείο στην αναζήτηση υποκείμενης κακοήθειας.

*Ρευματικές εκδηλώσεις.* Στον υπερπαραθυροειδισμό έχει παρατηρηθεί ουρική αρθρίτιδα, ψευδοουρική αρθρίτιδα και χονδρασβέστωση

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Συνήθως δεν υπάρχουν σημαντικά κλινικά ευρήματα, πλην των αναφερομένων σε υποκείμενη κακοήθεια. Ζωνοειδής κερατίτις, μία υποεπιθηλιακή εναπόθεση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου στον κερατοειδή αποτελεί σπάνιο εύρημα σε ασθενείς με χρόνια υπερασβεστιαϊμία

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μία μεμονωμένη τιμή αυξημένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό πρέπει να επαναλαμβάνεται. Μακροχρόνια ασυμπτωματική υπερασβεστιαϊμία εγείρει την πιθανότητα της *οικογε-*

νούς υπασβεστιουρικής υπερασβεστιαϊμίας. Ο βαθμός της υπερασβεστιαϊμίας μπορεί να είναι διαγνωστικά χρήσιμος.

ΠΥΠ = συχνά  $\text{Ca} < 11 \text{ mg/dL}$

Τιμές  $\text{Ca} > 13 \text{ mg/dL}$  πιθανώς οφείλονται σε κακοήθεια

Το ιστορικό, η φυσική εξέταση, η ΑΑ θώρακος και ο βιοχημικός έλεγχος δίδει την διάγνωση στο 95 %. Μέτρηση του ολικού μορίου της PTH ανεβάζει την ακρίβεια στο 99%

**ΒΗΜΑ 1:** Εκτίμηση κλινικών δεδομένων και λήψη PTH. Κλινικά ευρήματα πιθανού ΠΥΠ είναι:

Απουσία άλλων εμφανών αιτιών υπερασβεστιαϊμίας (π.χ. σαρκοείδωση)

Οικογενειακό ιστορικό ΠΥΠ

Δεδομένα ύπαρξης MEN

Ιστορικό ακτινοβολίας στον αυχένα στην παιδική ηλικία

Μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα

Αρνητική κλινική εξέταση

Ιστορικό πεπτικού έλκους ή παγκρεατίτιδος

Ασυμπτωματικός ασθενής με μακροχρόνια υπερασβεστιαϊμία.

Μέτρηση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό και της αποβολής του ασβεστίου στα ούρα μπορεί να βοηθήσει. Ο ΠΥΠ και η κακοήθεια (λογω PTH-RP) συνυπάρχουν με υποφωσφαταιμία. Η αποβολή του ασβεστίου στα ούρα είναι αυξημένη ή στα ανώτερα φυσιολογικά σε ΠΥΠ και κακοήθεια. Υπασβεστιουρία ( $< 100 \text{ mg/H}$ ) έχουμε σε σύνδρομο milk-alkali, διουρητικά θειαζίδης και οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαϊμία. Άλλα χρήσιμα τεστ είναι σε κάποιες περιπτώσεις η συγκέντρωση των χλωριούχων στον ορό ( $> 103 \text{ meq/L}$ ) και οι ακτινογραφίες των οστών. Δεδομένα ινώδους οστεϊτιδος βρίσκονται στο 5% των περιπτώσεων ΠΥΠ (Σχήμα 1).

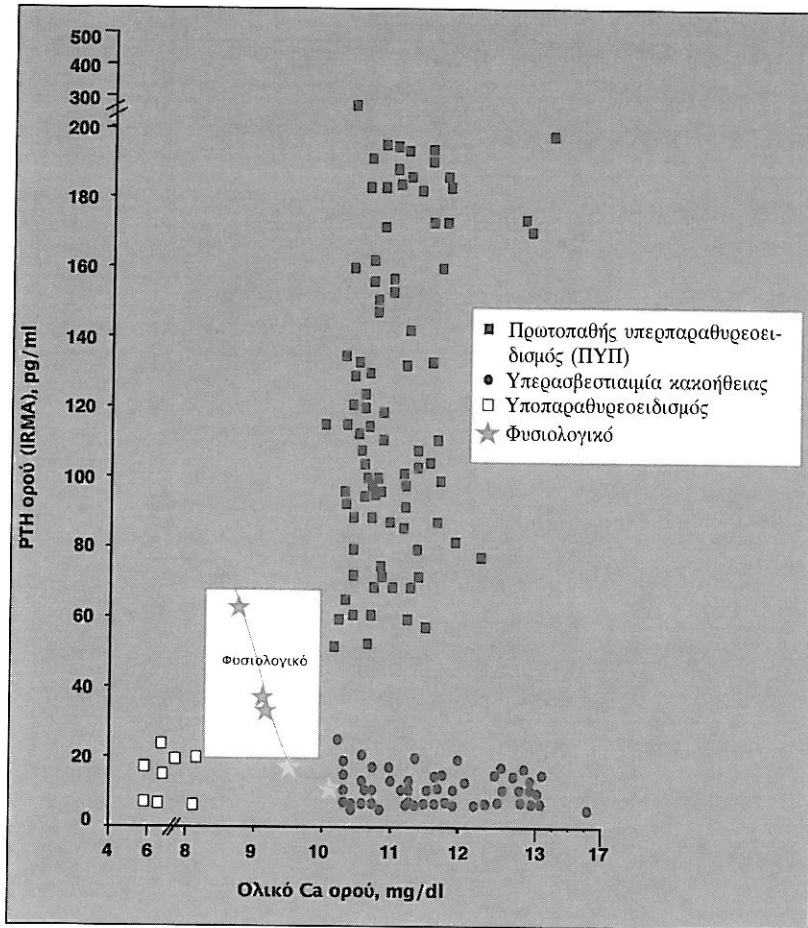
**ΒΗΜΑ 2:** Ανάλυση επιπέδων PTH. Αυξημένα επίπεδα της intact PTH (μετρημένα με IRMA) δείχνουν ΠΥΠ ή ληψη λιθίου<sup>3,5,6</sup>. Περίπου 10-20% των ασθενών με ΠΥΠ έχουν επίπεδα PTH στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Αυτή η “απρόσφορη” για τα επίπεδα του ασβεστίου τιμή της παραθορμόνης είναι διαγνωστική για τον ΠΥΠ. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με μέτρηση του μέσου μορίου, η οποία είναι περισσότερο ομοιόμορφα αυξημένα αλλά λιγότερο ειδική για υπερπαραθυροειδισμό. Ανενεργοί μεταβολίτες, που ανιχνεύονται από την μέση περιοχή του μορίου, αλλά όχι από την μέτρηση του ολικού μορίου, συσσωρεύονται με την αύξηση της PTH<sup>6</sup> (Σχήμα 2).

Μία χαμηλή ή στα κατώτερα φυσιολογικά τιμή PTH ( $< 25 \text{ pg/mL}$ ), ερμηνεύει καλύτερα όλες τις ανεξάρτητες από την PTH αιτίες της υπερασβεστιαϊμίας. Η διάγνωση υπερασβεστιαϊμίας κακοήθειας επιβεβαιώνεται με ανεύρεση αυξημένης συγκέντρωσης της PTH-rp<sup>3,7</sup>. Συχνά η μέτρηση δεν είναι αναγκαία λόγω της βαρειάς κλινικής εικόνας και της δυσμενούς

Ca ορού	Υπερασβεστιαμία	Αναμένοντας την PTH
Κλινική εικόνα	Ευνοεί την διάγνωση του ΠΥΠ:	Μη εμφανής αιτία ΥΑ Οικογ. ιστορικό ΠΥΠ Ιστορικό MEN Ακτινοβολία τραχήλου Μετεμμηνόπαυση Φυσιολ. κλινική εξέταση ιστορικό έλκους-παγκρεατίτιδος Μακροχρόνια αύξηση Ca
Φωσφόρος ορού	↑	Κοκκιοματώδη νοσήματα Δηλητηρίαση με βιταμίνη D Ακίνητοποίηση Θερεοτοξίκωση Μεταστατική νόσος οστών Σύνδρομο milk-alkali
	±	Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία
	↓	ΠΥΠ Κακοήθεια με αυξημένο PTHrp
Ca ούρων / 24H	↑	Ή Φυσιολογικό ΠΥΠ Κακοήθεια
	↓	Σύνδρομο milk-alkali
	<100 mg/H	Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία Διουρητικά θειαζιδικής
Χλωριούχα ορού	↑ >103 mEq/L	ΠΥΠ
	↓	Σύνδρομο milk-alkali
Ακτ/φίρες οστών		Ινώδης κυστική οστείτις

**Σχήμα 1.** Διαγνωστική προσέγγιση στην υπερασβεστιαμία-1

πρόγνωσης των ασθενών αυτών. Η παραγωγή της καλσιτριόλης και της PTH είναι συνήθως κατεσταλμένη στους ασθενείς αυτούς<sup>3,8,9</sup>. *Εκτίμηση επιπέδων βιταμίνης D και μεταβολιτών.* Τα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D -καλσιδιόλη και καλσιτριόλη- πρέπει να μετρηθούν εάν δεν υπάρχει κακοήθεια και υπάρχουν φυσιολογικά επίπεδα PTH και PTH-rp. Αυξημένα επίπεδα καλσιδιόλης είναι ενδεικτικά δηλητηρίασης με βιταμίνη D<sup>10,11</sup>. Η ηπατική παραγωγή του μεταβολίτη αυτού δεν ρυθμίζεται παλλίνδρομα και είναι ανάλογη της ποσότητας της βιταμίνης που φθάνει στο ήπαρ. Αυξημένα επίπεδα καλσιτριόλης βρίσκουμε



Σχήμα 2. Τα επίπεδα της PTH σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις

σε εξωτερική λήψη, κοκκιωματώδη νοσήματα ή λέμφωμα και σε ΠΥΠ αλλά όχι σε περιπτώσεις αυξημένης παρουσίας PTHrP<sup>8</sup>. Σε ασθενείς με κοκκιωματώδη νοσήματα ή λέμφωμα χωρίς εμφανείς εστίες μπορεί να είναι χρήσιμη η δοκιμασία καταστολής με υδροκορτιζόνη. 40 mg υδροκορτιζόνης χορηγούνται από του στόματος ανά δωρο επί 10 ημέρες και το ασβέστιο του ορού μετράται καθημερινά. Υπερασβεσταιμία οφειλόμενη σε υπερβολική σύνθεση καλσιτριόλης θα υποχωρήσει με τον τρόπο αυτό. Ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων PTH, PTHrP και βιταμίνης D δείχνει, άλλες αιτίες υπερασβεσταιμίας όπως θυρεοτοξίκωση, παρατεταμένη ακινητοποίηση, δηλητηρίαση με βιταμίνη A, νόσο Paget και ΧΝΑ<sup>4</sup> (Σχήμα 3)

Ca ορού	Υπερασβεστιαμία	Μετά τον προσδιορισμό PTH
PTH ορού	↑	ΠΥΠ
	±	Θεραπεία με Λίθιο
	Φ	
	±	
	↓	Άλλα αίτια

**Μετά τον προσδιορισμό PTHrp**

Σε πρόσφατη εμφάνιση της υπερασβεστιαμίας η παρουσία φυσιολογικών ή μειωμένων τιμών αποκλείει την κακοήθεια. Η PTH και η βιταμίνη D είναι μειωμένες

**Μετά τον προσδιορισμό βιταμίνης D****Μεταβολιτές της βιταμίνης D**

25-(OH)-D<sub>3</sub> ή 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>

Αν οι λοιπές παράμετροι (PTH, PTHrp) είναι φυσιολογικές

↑	Δηλητηρίαση με D Κοκκιοματώδης νόσος Λέμφωμα ΠΥΠ
---	---

**Δοκιμασία υδροκορτιζόνης (40 mg / Η X 10 ημέρες)**

Αν οι λοιπές παράμετροι (PTH, PTHrp, D) είναι φυσιολογικές

Άλλα αίτια	⇒	Μυέλωμα Θυρεοτοξίκωση Ακινητοποίηση Νόσος Paget ΧΝΑ
------------	---	---

**Σχήμα 3.** Διαγνωστική προσέγγιση στην υπερασβεστιαμία-2

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Lafferty, FW. 1991 Differential diagnosis of hypercalcemia. J Bone Miner Res; 6 Suppl 2:S51.
- Burtis, WJ, Wu, TL, Insogna, KL, Stewart, AF. 1988 Humoral hypercalcemia of malignancy. Ann Intern Med; 108:454.
- Ratcliffe, WA, Hutchesson, CJ, Bundred, NJ, Ratcliffe, JG. 1992 Role of assays of parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. Lancet; 339:164.
- Beall, DP, Scofield, RH. 1995 Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with PTH levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. Medicine; 74:89.
- Nussbaum, SR, Zahradnik, RJ, Lavigne, JR, et al. 1987 Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin and its clinical utility in evaluating patients with



- hypercalcemia. *Clin Chem*; 33:1364.
6. Endres, DB, Villanueva, R, Sharp, CF, et al. 1991 Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: Performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem*; 37:162.
  7. Rosol, TJ, Capen, CC. 1992 Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest*; 67:680.
  8. Schilling, T, Pecherstorfer, M, Blind, E, et al. 1993 Parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) does not regulate serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*; 76:801.
  9. Kremer, R, Shustik, C, Tabak, T, et al. 1996 Parathyroid-hormone-related peptide in hematologic malignancies. *Am J Med*; 100:406.
  10. Adams, JS. 1989 Vitamin D metabolite-related hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 18:765.
  11. Jacobus, CH, Holick, MF, Shao, Q, et al. 1992 Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med*; 326:1173.
  12. Watson, L, Moxham, J, Fraser, P. 1980 Hydrocortisone suppression test and discriminant analysis in differential diagnosis of hypercalcemia. *Lancet*; 1:1320.