

# πασβεστιαμία

*Μαρίνα Κήτα*

Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Α - Ενδοκρινολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

.....

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Αιτιολογία
3. Κλινικές εκδηλώσεις
4. Διαγνωστική προσέγγιση
5. Θεραπεία
6. Βιβλιογραφία
7. Ερωτήσεις

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ασβέστιο ανευρίσκεται στο πλάσμα σε τρεις μορφές : συνδεδεμένο στις πρωτεΐνες ορού (40%-45%), ιονισμένο (45%-50%) και συνδεδεμένο με ανιόντα (5%-10%) (1). Συνήθως υπολογίζουμε το ολικό ασβέστιο, ενώ το σημαντικό όσον αφορά τις φυσιολογικές δράσεις είναι το ιονισμένο.

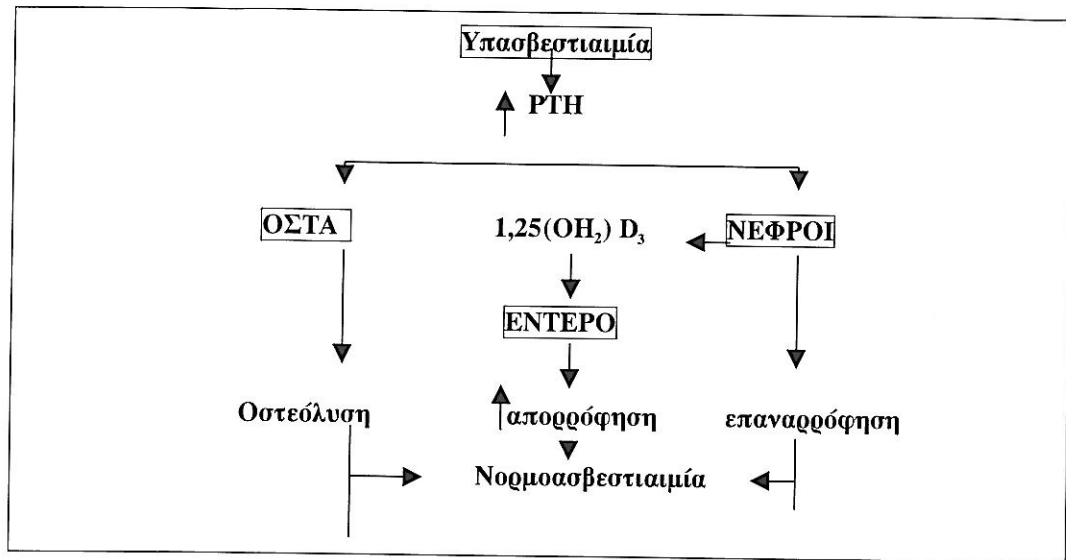
Ως υπασβεστιαϊμία ορίζουμε τη μείωση του Ca του πλάσματος κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα ( $< 2,1 \text{ meq/l} / 1.05 \text{ mmol/L}$  για το ιονισμένο Ca ή ( $< 8,5 \text{ mg/dl} / 2.1 \text{ mmol/L}$  για το ολικό). Όταν διερευνούμε έναν ασθενή με υπασβεστιαϊμία είναι σημαντικό να προβούμε αρχικά σε προσδιορισμό των λευκωμάτων του ορού. Το 40% του κυκλοφορούντος ασβεστίου είναι συνδεδεμένο με αλβουμίνη, οπότε η υποαλβουμιναιμία θα οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων του ασβεστίου στο πλάσμα (περίπου  $0,8 \text{ mg/dl}$  ή  $0,2 \text{ mmol/L}$  για κάθε μείωση των επιπέδων της αλβουμίνης στο πλάσμα της τάξεως του  $1.0 \text{ g/dL}$ ), χωρίς να επηρεασθεί η συγκέντρωση του πιο σημαντικού ελεύθερου (ιονισμένου) ασβεστίου (2).

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Υπασβεστιαϊμία προκαλείται όταν η έξοδος του ιονισμένου Ca από την κυκλοφορία είναι αυξημένη (εναπόθεση στους ιστούς συμπεριλαμβανομένων και των οστών, απώλεια στα ούρα ή αυξημένη σύνδεση ασβεστίου με αλβουμίνη στον ορό) ή η είσοδος του Ca στην κυκλοφορία είναι ελαττωμένη (δυσασπορρόφηση από το γαστρεντερικό, μειωμένη οστική απορρόφηση). Η χαμηλή διατροφική πρόσληψη και η αυξημένη νεφρική απώλεια Ca, δεν είναι από μόνες τους ικανές να προκαλέσουν υπασβεστιαϊμία, γιατί η μεγάλη ποσότητα Ca που υπάρχει στα οστά μπορεί να διατηρήσει τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα στα φυσιολογικά επίπεδα. Φυσιολογικά κάθε τάση ελάττωσης των επιπέδων Ca στο πλάσμα ανατάσσεται γρήγορα με τη δράση ορμονικών ομοιοστατικών μηχανισμών. Οι κύριοι ρυθμιστές του ασβεστίου στον ορό είναι ο φώσφορος, η παραθορμόνη (PTH) και η βιταμίνη D. Η PTH εκκρίνεται λίγα λεπτά μετά το υπασβεστιαϊμικό ερέθισμα και δρα άμεσα στα οστά και στους νεφρούς και έμμεσα στο έντερο- μέσω της καλσιτριόλης – αυξάνοντας την είσοδο Ca στην κυκλοφορία. Η παραγωγή καλσιτριόλης από τους νεφρούς και η επακόλουθη δράση της στο έντερο κορυφώνεται σε λίγα 24ωρα. (Εικόνα1).

### Μειωμένη είσοδος ασβεστίου στην κυκλοφορία

Η ανεπαρκής παραγωγή ή δράση της PTH ή της βιταμίνης D, η οποία περιορίζει την εντερική απορρόφηση, τη νεφρική επαναρρόφηση και την οστική απελευθέρωση Ca, προκαλεί υπασβεστιαϊμία. Τόσο η PTH όσο και η βιταμίνη D είναι οι κύριες υπεύθυνες ορμόνες για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στον ορό. Η νεφρική μετατροπή της καλσιδιόλης (25-υδροξυβιταμίνη D) σε καλσιτριόλη προκαλείται από την PTH, η δράση της PTH στα οστά απαιτεί την παρουσία καλσιτριόλης, ενώ η καλσιτριόλη μπορεί άμεσα να αναστείλει την έκκριση PTH. Οι υπασβεστιαϊμικές διαταραχές μπορούν να ταξινομηθούν



Εικόνα 1.

ανάλογα με το εάν η PTH είναι απρόσφορα χαμηλή (Πίνακας 1) ή αυξημένη (Πίνακας 2).

Στην κλινική πράξη οι συχνότερες αιτίες υπασβεσταιμίας είναι ο μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η έλλειψη βιταμίνης D και η νεογνική υπασβεσταιμία.

#### Πίνακας 1. Υποπαραθυρεοειδικές καταστάσεις

##### ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

##### ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

πολυαδενικό σύνδρομο τύπου I  
μεμονωμένος

##### ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

σύνδρομο di George  
μετάλλαξη γονιδίου του υποδοχέα ασβεστίου  
μετάλλαξη γονιδίου της παραθορμόνης

##### ΔΙΗΘΗΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

αιμοχρωμάτωση  
θαλασσαιμία (αιμοσιδήρωση)  
νόσος Wilson  
μεταστατικό καρκίνωμα  
σαρκοείδωση  
αμυλοείδωση

##### ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΟΝ ΤΡΑΧΗΛΟ

##### ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ

##### ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

**Πίνακας 2.** Υποσβεσταιμία με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό.**ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ**

ψευδοϋποπαραθυροειδισμός  
υπομαγνησταιμία

**ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D**

διατροφική έλλειψη  
δυσσπορρόφηση  
μειωμένη έκθεση στον ήλιο  
απώλεια στα ούρα (νεφρωσικό σύνδρομο)  
ηπατική νόσος  
αντιεπιληπτική αγωγή  
νεφρική νόσος  
ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D τύπου I

**ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D**

ανθεκτική στην βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου II

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ**

νεφρική ανεπάρκεια  
σύνδρομο νέκρωσης όγκου  
οξεία ραβδομυόλυση  
αναπνευστική / μεταβολική αλκάλωση  
οξεία παγκρεατίτιδα  
οστεοβλαστικές μεταστάσεις  
σύνδρομο hungry bone (“πεινασμένου οστού”)  
πολλαπλές μεταγρίσεις (κιτρικά άλατα)  
δέσμευση από χημικές ουσίες (π.χ EDTA)

**ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

οξεία νόσος- σηψαιμία

**I. Υποπαραθυροειδισμός**

Η συχνότερη μορφή είναι ο μετεγχειρητικός υποπαραθυροειδισμός μετά από επέμβαση στον τράχηλο (θυροειδεκτομή ή παραθυροειδεκτομή) (3). Είναι συχνότερος (1-2% των ασθενών) μετά ολική θυροειδεκτομή λόγω καρκινώματος (4). Είναι μόνιμος ή συχνότερα παροδικός, οπότε και αποκαθίσταται σε ημέρες, εβδομάδες ή μήνες.

Σπανιότερες μορφές υποπαραθυροειδισμού είναι : ο αυτοάνοσος υποπαραθυροειδισμός που εκδηλώνεται συνήθως από την παιδική ηλικία ως μέρος του πολυαδενικού αυτοάνοσου συνδρόμου τύπου I και είναι η συχνότερη αιτία ιδιοπαθή υποπαραθυροειδισμού (5).

Σποραδικές περιπτώσεις ιδιοπαθή υποπαραθυροειδισμού που εμφανίζονται συνήθως σε μεγαλύτερη ηλικία οφείλονται σε ενεργοποιητική μετάλλαξη του υποδοχέα του ασβεστίου στους παραθυροειδείς (6). Στις περιπτώσεις αυτές η υποσβεσταιμία μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή.

Επίκτητος υποπαραθυροειδισμός είναι σπανιότατος και αφορά περιπτώσεις διήθησης

των παραθυροειδών αδένων σε διηθητικά νοσήματα όπως αιμοχρωμάτωση, κοκκιωματώδεις νόσοι, νόσος Wilson, μεταστάσεις. Επίσης έχει περιγραφεί υποπαραθυροειδισμός σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV (7).

Συγγενής υποπαραθυροειδισμός απαντάται σποραδικά ή κληρονομικά. Έχουν περιγραφεί δύο μορφές σωματικού επικρατούντα υποπαραθυροειδισμού, ενώ έχουν αναγνωρισθεί αρκετές οικογένειες με σωματικό υπολειπόμενο υποπαραθυροειδισμό (8,9).

Ο υποπαραθυροειδισμός ο οποίος απαντάται στα πλαίσια του συνδρόμου Di George οφείλεται σε απλασία ή υποπλασία των παραθυροειδών. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές αλλά έχουν περιγραφεί και οικογένειες με σωματική κυρίαρχη επικράτηση της μετάλλαξης στο χρωμόσωμα 22 (10). Η συχνότερη μορφή συγγενούς υποπαραθυροειδισμού είναι η σωματική κυρίαρχη υπασβεστιαμία η οποία χαρακτηρίζεται από ήπια μέχρι μέτρια υπασβεστιαμία, υψηλή απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και φυσιολογικές αλλά χαμηλές για τα επίπεδα του ασβεστίου τιμές παραθορμόνης. Οφείλεται σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα του ασβεστίου (11).

Παροδική αναστολή της παραθυροειδικής λειτουργίας παρατηρείται και κατά τη νεογνική ηλικία.

## 2. Ψευδοϋποπαραθυροειδισμός

Η PTH ασκεί τη δράση της (νεφρικό σωληνάριο, οστεοβλάστες) συνδεδεμένη σε ειδικό υποδοχέα ο οποίος δρα με το c-AMP ως δεύτερο αγγελιοφόρο. Αυτό σημαίνει ότι η ορμόνη συνδέεται με τον υποδοχέα και ενεργοποιεί μια διεγερτική G-πρωτεΐνη (Gs) η οποία, με τη σειρά της, διεγείρει μια καταλυτική υπομονάδα, την αδενυλκυκλάση, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή cAMP το οποίο ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A. Όλα τα βήματα αυτής της αλυσίδας μπορούν να διαταραχθούν και το καθένα τους οδηγεί σε διαφορετική κατηγορία ψευδοϋποπαραθυροειδισμού. Αν η βλάβη εντοπίζεται στη Gs πρωτεΐνη, έχουμε ψευδοϋποπαραθυροειδισμό 1a, αν εντοπίζεται στον υποδοχέα ψευδοϋποπαραθυροειδισμό 1b, αν εντοπίζεται ενώ στην καταλυτική υπομονάδα ψευδοϋποπαραθυροειδισμό 1c. Τέλος αν η βλάβη εντοπίζεται στο επίπεδο του cAMP, έχουμε ψευδοϋποπαραθυροειδισμό τύπου 2.

Στην πάθηση αυτή η υπασβεστιαμία αποδίδεται σε αντίσταση του τελικού οργάνου στη δράση της PTH και δε διορθώνεται με την χορήγηση PTH. Οι περισσότεροι ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό εκτός από υπασβεστιαμία έχουν υψηλά επίπεδα PTH, υπερφωσφοραιμία, και χαμηλές συγκεντρώσεις καλσιτριόλης, όλα ενδεικτικά αντίστασης σε όλες τις δράσεις της PTH.

## 3. Υπομαγνησισμιά

Το μαγνήσιο είναι απαραίτητο για την έκκριση αλλά και τη δράση της PTH στα οστά και τους νεφρούς. Ασθενείς με μακροχρόνια υπομαγνησισμιά (αλκοολισμός, διουρητικά, αμινογλυκοσίδες, υποσιτισμός, δυσάπορροφηση) εμφανίζουν λειτουργικό υποπαρα-

θυρεοειδισμό λόγω μείωσης της παραγωγής c-AMP στα οστικά κύτταρα και υπασβεσταιμία. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλείται υπασβεσταιμία είναι αντίσταση στη δράση της PTH (12).

#### 4. Έλλειψη βιταμίνης D

Η ελαττωμένη πρόσληψη, απορρόφηση, παραγωγή ή δράση της βιταμίνης D προκαλεί υπασβεσταιμία. Για την εμφάνιση της είναι αναγκαία η χαμηλή παραγωγή και δραστικότητα της βιταμίνης D που προκύπτουν από περιορισμένη διατροφική πρόσληψη, δυσαπορρόφηση, μειωμένη υδροξυλίωση στο ήπαρ, μειωμένη υδροξυλίωση στους νεφρούς, αυξημένος μεταβολισμός ανενεργών μεταβολιτών και μειωμένη δράση καλσιτριόλης. Άλλο τυπικό εύρημα στους ασθενείς αυτούς είναι η υποφωσφοραιμία. Ο λόγος που η έλλειψη βιταμίνης D δεν προκαλεί εύκολα υπασβεσταιμία, είναι η αντισταθμιστική παραγωγή PTH, η οποία οδηγεί σε αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου και σε κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά.

#### Αυξημένη απομάκρυνση ιονισμένου Ca από την κυκλοφορία

Ιονισμένο ασβέστιο μπορεί να χαθεί από τον εξωκυττάριο χώρο είτε λόγω αυξημένης εναπόθεσης στα οστά ή λόγω αυξημένης σύνδεσης στον ενδαγγειακό χώρο.

##### 1. Υπερφωσφοραιμία

Η μεγάλη αύξηση (> 6 mg/dl) της συγκέντρωσης του φωσφόρου στο πλάσμα και η δέσμευση μέρους του από το ελεύθερο Ca προκαλεί υπασβεσταιμία.

Οξεία και συνήθως συμπτωματική υπασβεσταιμία προκαλεί όμως μόνο η οξεία υπερφωσφοραιμία που οφείλεται σε είσοδο μεγάλου φορτίου φωσφόρου στην κυκλοφορία, π.χ. σύνδρομο λύσης όγκου. Στη χρόνια υπερφωσφοραιμία της ΧΝΑ η υπασβεσταιμία οφείλεται κυρίως σε ελάττωση της εντερικής απορρόφησης και της κινητοποίησης Ca από τα οστά λόγω της ανεπαρκούς σύνθεσης καλσιτριόλης. Παρά τη μείωση του ολικού Ca, συνήθως παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα, διότι η συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση ελαττώνει τη δέσμευση του Ca με τη λευκοματίνη οδηγώντας έτσι σε αύξηση του ελεύθερου κλάσματος.

##### 2. Αλκάλωση

Η αναπνευστική αλκάλωση (αγχώδης κατάσταση, νοσήματα του ΚΝΣ, κύηση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, φάρμακα) ή μεταβολική αλκάλωση (έμετοι, διουρητικά, υπεραλδοστερινισμός, σ. Cushing), μπορεί να προκαλέσουν υπασβεσταιμία και τετανία, γιατί αυξάνεται η δέσμευση του Ca με τη λευκοματίνη προκαλώντας ελάττωση του ιονισμένου Ca (13).

##### 3. Οξεία παγκρεατίτιδα

Η υπασβεσταιμία είναι συχνό εύρημα (25%-50 %) σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα. Συνήθως εμφανίζεται την 3<sup>η</sup> – 11<sup>η</sup> ημέρα της νόσου. Η κύρια αιτία είναι ο σχηματισμός αδιάλυτων σαπώνων Ca (ενώσεων Ca και ελεύθερων λιπαρών οξέων) στον οπισθοπεριτο-

ναικό χώρο ή ενδοπεριτοναϊκά. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα παράγονται από τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης που απελευθερώνεται από το κατεστραμμένο πάγκρεας. Οι ασθενείς με παγκρεατίτιδα που εμφανίζουν υπασβεστιαϊμία έχουν χειρότερη πρόγνωση.

#### 4. Αυξημένος σχηματισμός οστού

Υπασβεστιαϊμία μπορεί να εμφανιστεί σε καταστάσεις όπου ο ρυθμός οστικής εναπόθεσης Ca είναι σημαντικά υψηλότερος του ρυθμού οστικής απορρόφησης. Κλινικά αυτό μπορεί να παρατηρηθεί στο σύνδρομο hungry bone- σύνδρομο του “πεινασμένου οστού” όπου μετά από παραθυρεοειδεκτομή παρατηρείται επίμονη και παρατεταμένη υπασβεστιαϊμία παρά τα φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα PTH. Εμφανίζεται σε ασθενείς με βαριά οστική νόσο λόγω πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού (κυστική ινώδη οστεΐτιδα – νεφρική οστεοδυστροφία) και πρέπει να διακριθεί από το μόνιμο ή παροδικό μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό με τον οποίο μπορεί να συνυπάρχει. Ασθενείς με υψηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής (turnover), όπως αυτός εκφράζεται από τους οστικούς βιοχημικούς δείκτες, και υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα PTH έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν το σύνδρομο. Η υπασβεστιαϊμία οφείλεται στην ελάττωση της οστικής απορρόφησης Ca (καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας) μετά την παραθυρεοειδεκτομή και στη συνεχιζόμενη επασβέστωση του αφάλατωμένου οστεοειδούς με υψηλούς ρυθμούς λόγω της προϋπάρχουσας μεταβολικής οστικής νόσου. Η υπασβεστιαϊμία εκδηλώνεται από τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες και επιμένει για εβδομάδες ή μήνες. Χαρακτηριστική είναι η συνύπαρξη υποφωσφοραιμίας, η οποία διαρκεί περισσότερο από την υπασβεστιαϊμία (Πίνακας 4). Η αλκαλική φωσφατάση του ορού είναι υψηλή και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα όταν ολοκληρωθεί η επασβέστωση των αφάλατωμένων οστών. Η PTH επί απουσίας υποπαραθυρεοειδισμού είναι αυξημένη (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός).

Το σύνδρομο του “πεινασμένου οστού” έχει επίσης περιγραφεί μετά από θυρεοειδεκτομή, σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και βαριά οστική νόσο (14) και σε εκτεταμένες οστεοβλαστικές μεταστάσεις από καρκίνο μαστού και καρκίνο του προστάτη (15).

**Πίνακας 4.** Δ.Δ. υπασβεστιαϊμίας μετά από παραθυρεοειδεκτομή

	Σ.hungry bone	Μετεγχειρητικός Υποπαραθυρεοειδισμός	Συνύπαρξη
Ca ορού	↓	↓	↓↓
PTH ορού	↑	↓	φ ή ↓
P ορού	<3mg/dl	>4.5mg/dl	<3mg/dl
Mg ορού	↓	φ	↓
1,25 (OH)2D3	φ ή ↑	↓	φ ή ↓
Ca ούρων	↓↓	φ	φ ή ↓

### 5. Οξεία νόσος – λοίμωξη

Η συχνότητα της υπασβεσταιμίας σε ασθενείς με βαριά κατάσταση ή μετά χειρουργείο φτάνει μέχρι και 80% (13). Οι περισσότεροι από αυτούς έχουν υπολευκωματιναιμία, ενώ το ιονισμένο ασβέστιο είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Η σηψαιμία και τα σοβαρά εγκαύματα μπορεί να σχετίζονται με κλινικά σημαντική υπασβεσταιμία, λόγω διαταραχής στην έκκριση της PTH και καλσιτριόλης και περιφερικής αντίστασης στη δράση της PTH (16). Ο πιθανός μηχανισμός περιλαμβάνει την υπομαγνησισαιμία και τη δράση των κυτταροκινών στους παραθυρεοειδείς αδένες, στους νεφρούς και τα οστά. Επίσης σε σηπτικούς ασθενείς έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα καλσιτονίνης η οποία αναστέλλει την οστική απορρόφηση (17).

### 6. Φάρμακα

Η υπασβεσταιμία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα θεραπείας με φάρμακα, είτε για την αντιμετώπιση της υπερασβεσταιμίας, είτε νορμοασβεσταιμικών παθήσεων (18,19) (Πίνακας 3).

Οι πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος συντηρημένου με κιτρικά, είναι ενδεχόμενο να προκαλέσουν παροδική μείωση του ιονισμένου Ca. Συμπτωματική υπασβεσταιμία κατά τη διάρκεια μεταγγίσεων είναι όμως σπάνια στην κλινική πράξη, γιατί τα κιτρικά μεταβολίζονται ταχύτατα από το ήπαρ και τους νεφρούς (20).

**Πίνακας 3. ΦΑΡΜΑΚΑ**

ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ	ΔΙΑΦΟΡΑ
Διφωσφονικά	Ασπαραγινάση	Κετοκοναζόλη
Καλσιτονίνη	Σισπλατίνη	Πενταμιδίνη
Μιθραμυκίνη	Κυτοσίνη Αραβινοσίδη	Φοσκαρνέτη
Νιτρικό Γάλλιο	Δοξορουβικίνη Φθόριο	Φώσφορος

### 7. Ψευδής υπασβεσταιμία

Η υπολευκωματιναιμία προκαλεί μείωση του ολικού αλλά όχι του ιονισμένου Ca (“ψευδής” υπασβεσταιμία). Υπολευκωματιναιμία παρατηρείται σε αρκετές καταστάσεις όπως νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση, χρόνια νόσο, υποθρεψία, αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Οι ασθενείς αυτοί δεν εμφανίζουν κανένα από τα συμπτώματα ή τα σημεία της υπασβεσταιμίας. Το μετρούμενο Ca μπορεί να “διορθωθεί” προσθέτοντας 0,8 mg Ca για κάθε μείωση της λευκωματίνης κατά 1 mg κάτω από τη μέση φυσιολογική τιμή (4–4,5 gr/dl. Επί αμφιβολίας για την ύπαρξη υπασβεσταιμίας πρέπει να μετράται το ιονισμένο Ca.

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Η χρόνια υπασβεσταιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματική (τυχαίο εργαστηριακό εύρημα). Αντίθετα η οξεία υπασβεσταιμία προκαλεί συνήθως θορυβώδη συμπτωματολογία.



Χαρακτηριστική είναι η αυξημένη νευρομυική διεγερσιμότητα, η οποία εκδηλώνεται με παραισθησίες των δακτύλων, περιτοματική αιμωδία, αιμωδία της γλώσσας, μυικούς σπασμούς, τετανία, επιληπτικούς σπασμούς, οίδημα θηλής.

Η υπασβεστιαϊμία προσβάλλει τους λείους μύες και μπορεί να προκαλέσει λαρυγγόσπασμο, βρογχόσπασμο, κοιλιακούς πόνους ή διάρροια και δυσφαγία.

Η **τετανία** χαρακτηρίζεται από γενικευμένους μυϊκούς σπασμούς. Κατά την κρίση τετανίας τα άκρα βρίσκονται σε κάμψη, ο καρπός και το άκρο πόδι σε προσαγωγή και οι μύες του προσώπου σε σύσπαση. Συχνά υπάρχει διπλωπία. Τα τενόντια αντανακλαστικά είναι αυξημένα. Ο σπασμός της γλωττίδας προκαλεί αναπνευστική δυσχέρεια και εισπνευστικό συριγμό. Αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα μπορεί να επιφέρει ασφυξία. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικός είναι ο επώδυνος καρποποδικός σπασμός.

Η **“χειρ μαιευτήρος”** είναι διαγνωστική και εκδηλώνεται με προσαγωγή του αντίχειρα, κάμψη του καρπού, κάμψη των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων, έκταση των δακτύλων.

Τα συμπτώματα αντανακλούν τόσο το βαθμό όσο και την ταχύτητα επέλευσης της υπασβεστιαϊμίας. Ασθενείς με μακροχρόνια υπασβεστιαϊμία έχουν ελάχιστα συμπτώματα ακόμη και με πολύ χαμηλά επίπεδα Ca. Η συνύπαρξη αλκάλωσης, υπομαγνησταιμίας, υποκαλκαϊμίας και κατάστασης stress προκαλεί εμφάνιση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τα σημεία Trousseau και Chvostek αποκαλύπτουν λανθάνουσα τετανία. Μπορεί όμως να απουσιάζουν ακόμη και σε μεγάλο βαθμού υπασβεστιαϊμία. (Εικόνα 2)

Το **σημείο Trousseau** είναι η πρόκληση χειρός μαιευτήρος μετά από περισφιξη του σφυγμομανομέτρου πάνω από τη συστολική πίεση για 3 λεπτά. Η ισχαιμία προκαλεί υπερδιεγερσιμότητα των νεύρων κάτω από την περιχειρίδα. Θετικό σημείο Trousseau σπάνια εμφανίζεται χωρίς υπασβεστιαϊμία.

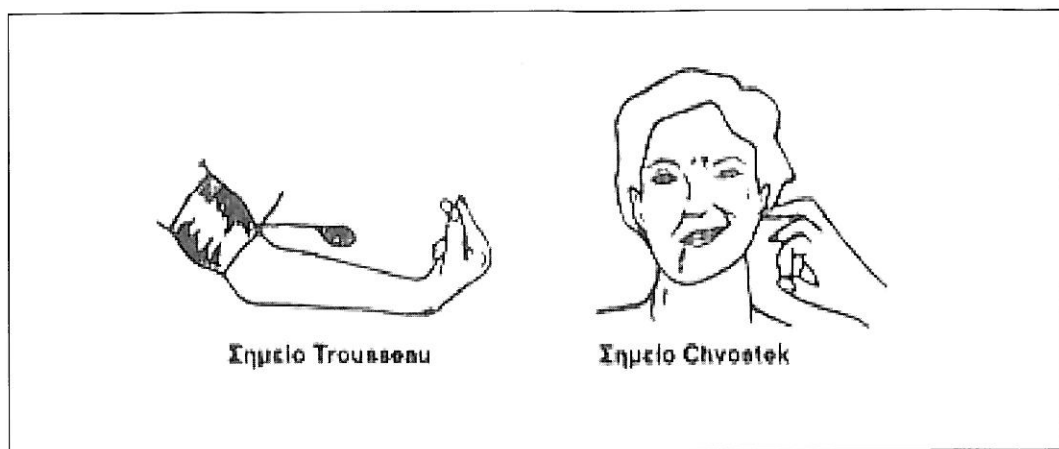
Το **σημείο Chvostek** είναι η πρόκληση σύσπασης των σύστοιχων μυών του προσώπου (γωνία στόματος, μύτη, μάτι) μετά από πλήξη του προσωπικού νεύρου μπροστά από το αυτί. Ασθενές σημείο Chvostek παρατηρείται στο 10%-25% των φυσιολογικών ατόμων.

Η βαριά υπασβεστιαϊμία επηρεάζει την καρδιαγγειακή λειτουργία και σε οξεία φάση μπορεί να προκαλέσει, παράταση του Q-T διαστήματος στο ΗΚΓ, αρρυθμία, αντίσταση στη δακτυλίτιδα, υπόταση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

**Επασβετώσεις των μαλακών μορίων** παρατηρούνται κυρίως στις χρόνιες υπασβεστιαϊμικές καταστάσεις στις οποίες συνυπάρχει υπερφωσφοραϊμία – ιδιαίτερα όταν το γινόμενο [Ca x P] είναι υψηλό (> 70) – όπως στη ΧΝΑ.

Σε χρόνια υπασβεστιαϊμία που οφείλεται σε υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να εμφανιστούν: επασβετώσεις των βασικών γαγγλίων, εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις, νοητική υστέρηση, υποκάψιος καταρράκτης, οδοντικές ανωμαλίες, ξηρό δέρμα, εύθραυστα νύχια και τρίχες.

**Διαταραχές από την ψυχική σφαίρα** όπως ευερεθιστότητα, σύγχυση, άγχος, κατάθλιψη, ψύχωση και άνοια μπορεί να εμφανιστούν τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια υπασβε-



Εικόνα 2. Κλινικά σημεία υποασβεσταιμίας

σταιμία και είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διόρθωσή της. Οι ασθενείς με χρόνια υποασβεσταιμία μπορεί να έχουν χαρακτηριστικά κλινικά σημεία, όπως, σκελετικές ανωμαλίες ραχίτιδας, χήνιο βάδισμα οστεομαλακίας, φαινότυπο ψευδοϋποπααραθυροειδισμού, ανθεκτική στη θεραπεία μονιλίαση, πρώιμη εμφάνιση καταρράκτη, διαταραχές οδοντοφυΐας.

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η αιτία της υποασβεσταιμίας συχνά πιθανολογείται από το ιστορικό και την κλινική εικόνα του αρρώστου (π.χ προηγηθείσα επέμβαση στον τράχηλο, υπεραερισμός, καταρράκτης). Συνήθως όμως απαιτούνται πρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση της υποκείμενης νόσου. Η μέτρηση της κρεατινίνης, του φωσφόρου και της PTH του ορού επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση των περισσότερων παθήσεων που προκαλούν υποασβεσταιμία (Πίνακας 5). Ανεπάρκεια βιταμίνης D υπάρχει σε πολλές υποασβεσταιμικές καταστάσεις (Πίνακας 6). Ο προσδιορισμός των επιπέδων της 25OHD παρέχει περισσότερες πληροφορίες για τα αποθέματα της βιταμίνης στον οργανισμό από εκείνον της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Η προκαλούμενη από την υποασβεσταιμία έγκριση PTH αυξάνει τη νεφρική παραγωγή καλσιτριόλης, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της τελευταίας να μην επηρεάζονται σημαντικά σε έλλειψη της βιταμίνης (21).

Το μαγνήσιο του ορού πρέπει να μετράται σε κάθε ασθενή που η αιτιολογία της υποασβεσταιμίας δεν είναι προφανής ή όταν η υποασβεσταιμία επιμένει παρά την εφαρμοζόμενη θεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις το μαγνήσιο του πλάσματος είναι φυσιολογικό παρά την έλλειψη μαγνησίου από τον οργανισμό (π.χ αλκοολισμός). Γι αυτό προτείνεται η θεραπευτική και παράλληλα διαγνωστική χορήγηση μαγνησίου ακόμη και χωρίς να επιβεβαιωθεί η έλλειψή του (22).

**Πίνακας 5.** Διαφορική διάγνωση της υπασβεσταιμίας

	Cr	P	Αλκαλική φωσφατάση	Mg	PTH	25D	1.25D
Υποπαραθυρεοειδισμός	φ	↑	φ	φ ↓	φ	φ	↓
Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός	φ	↑	φ	φ	↑	φ	↓
Οστεομαλακία / ραχίτιδα	φ	↓	↑	φ ↓	↑	↓	↓
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	↑	↑	↑φ	φ	↑	φ	↓
Οξεία υπερφωσφοραιμία	φ ↑	↑	φ	φ	↑	φ	φ
Αυξημένη οστική μετάλλωση	φ	↓	↑	↓	↑ φ	φ	↑φ
Υπομαγνησαιμία	φ	φ	φ	↓	↓ φ	φ	↓

**Πίνακας 6.** Επίπεδα της βιταμίνης D σε υπασβεσταιμικές καταστάσεις**Χαμηλή 25 OH D**

- ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη
- δυσσπορρόφηση
- ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο
- νεφρική απώλεια σε νεφρωσικό σύνδρομο
- ελαττωμένη ηπατική παραγωγή
- αυξημένη ηπατική αποδόμηση

**Φυσιολογική 25 OH D και χαμηλή 1,25 (OH)<sub>2</sub> D**

- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- υποπαραθυρεοειδισμός
- ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός
- ραχίτιδα τύπου 1

**Φυσιολογική 25 OH D και υψηλή 1,25 (OH)<sub>2</sub> D**

- ραχίτιδα τύπου 2

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η θεραπεία της υπασβεσταιμίας εξαρτάται, από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων, το βαθμό της υπασβεσταιμίας και την υποκείμενη αιτία.

Η διόρθωση της υπεύθυνης αιτίας – όπου αυτό είναι δυνατό – είναι πρωταρχικής σημασίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπασβεσταιμίας είναι αναγκαία η χορήγηση Ca από το στόμα ή σπανιότερα παρεντερικά. Συχνά είναι απαραίτητη η χορήγηση βιτ. D ή των δραστηκών μεταβολιτών της.

**Θεραπεία οξείας υπερασβεσταιμίας**

Γενικά, κάθε ασθενής με οξεία συμπτωματική υπασβεσταιμία που έχει ολικό Ca < 7,5mg/dl (ή ιονισμένο Ca < 1,9meq/l) ή συμπτώματα τετανίας (ακόμη και με υψηλότερα επίπεδα), χρήζει θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση Ca. Εξαιρέση αποτελεί η τετανία από αλκάλωση, όταν τα επίπεδα του ολικού Ca είναι φυσιολογικά. Αρχικά χορηγούνται 100-200 mg στοιχειακού Ca σε 10-20 λεπτά. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στο ρυθμό

χορήγησης – κυρίως σε ασθενείς που παίρνουν δακτυλίτιδα- γιατί η ταχύτερη έγχυση μπορεί να προκαλέσει σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία, αρρυθμία ή ανακοπή. Η προαναφερόμενη δόση δεν αυξάνει τα επίπεδα Ca του πλάσματος για περισσότερο από 2 ως 3 ώρες, με αποτέλεσμα να απαιτείται συνεχής αργή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 0,5-1,5 mg/Kg/ώρα. Για το σκοπό αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί το γλυκονικό ή χλωριούχο Ca. Το πρώτο προτιμάται, γιατί σε περίπτωση εξαγγελίωσης προκαλεί μικρότερη ιστική βλάβη. Το Ca πρέπει να αραιώνεται σε φυσιολογικό ή σακχαρούχο ορό γιατί είναι ερεθιστικό για τις φλέβες. Το διάλυμα δεν πρέπει να περιέχει διττανθρακικά ή φώσφορο, τα οποία σχηματίζουν αδιάλυτα άλατα Ca. Στους νεφροπαθείς η χορήγηση μπορεί εναλλακτικά να γίνει από τα διαλύματα διάλυσης (23).

Εφόσον η υπασβεστιαμία προβλέπεται ότι θα επιμείνει επί μακρόν, ξεκινά – παράλληλα με την ενδοφλέβια έγχυση – η χορήγηση Ca από το στόμα σε δόση 1-3g στοιχειακού Ca την ημέρα.

Ταυτόχρονα χορηγείται βιταμίνη D από το στόμα κατά προτίμηση με τη μορφή των δραστηκών μεταβολιτών της (συνθετικών παραγώγων), που έχουν ταχύτερη έναρξη δράσης.

Η καλσιτριόλη  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  είναι το σκεύασμα εκλογής. Αρχικά χορηγείται σε δόση 1-2μg / ημέρα. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ίδια περίπου δόση, η 1α-υδροξυχοληκαλσιφερόλη ( $1\alpha \text{ OH D}_3$ ), οποία για να δράσει πρέπει να μετατραπεί στο ήπαρ σε 1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη. Οι δόσεις των δύο φαρμάκων μπορεί να είναι μεγαλύτερες σε επίμονη υπασβεστιαμία. Ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται παρατεταμένη ενδοφλέβια χορήγηση Ca πριν γίνει δυνατή η μετάβαση στην από του στόματος θεραπεία. Αυτοί είναι κυρίως οι υπερπαραθυροειδικοί ασθενείς με βαριά οστική νόσο που υφίστανται επιτυχή παραθυροειδεκτομή (σύνδρομο hungry bone).

Όταν η αιτία της υπασβεστιαμίας δεν είναι εμφανής ή όταν υπάρχει ανεπαρκής απόληψη στη θεραπεία της, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της υπομαγνησιαιμίας. Επί υψηλής υποψίας, η χορήγηση μαγνησίου μπορεί να αρχίσει εν αναμονή των εργαστηριακών μετρήσεων και πριν την επιβεβαίωση της υπομαγνησιαιμίας. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική το μαγνήσιο αποβάλλεται ταχύτατα στα ούρα και δεν υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας. Αρχικά χορηγούνται 2g θεικού μαγνησίου ενδοφλέβια σε διάστημα 10-20 λεπτών και μετά 1g/ώρα. Η έγχυση συνεχίζεται όσο το μαγνήσιο του ορού είναι  $< 1\text{mg/dl}$  ( $0,8\text{meq/l}$ ). Στη συνέχεια χορηγείται μαγνήσιο από το στόμα για την πλήρωση των αποθηκών του οργανισμού.

Οι ασθενείς με υπασβεστιαμία λόγω οξείας υπερφωσφοραιμίας αντιμετωπίζονται διαφορετικά. Η ενδοφλέβια χορήγηση Ca πρέπει να αποφεύγεται, γιατί εγκυμονεί τον κίνδυνο σχηματισμού αδιάλυτων αλάτων φωσφορικού Ca, νεφρικής βλάβης και έκτοπων επασβεστώσεων. Η θεραπεία στοχεύει στη διόρθωση της υπερφωσφοραιμίας με αντιμετώπιση της κύριας νόσου, χορήγηση φωσφοροδεσμευτικών (αποκλειστικά αλάτων Ca) διαιτητικό περιορισμό P και αιμοδιάλυση ή περιτονιακή κάθαρση όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια.

Η τετανία της αναπνευστικής αλκάλωσης υποχωρεί με επανεισπνοή του εκπνεόμενου αέρα, που προκαλεί αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και μείωση του  $\text{pH}$  του αίματος. Η θεραπεία της μεταβολικής αλκάλωσης περιλαμβάνει την αποκατάσταση του ελλείμματος των υγρών και ηλεκτρολυτών (καλίου, νατρίου και χλωρίου) του οργανισμού και σε βαριές καταστάσεις τη χορήγηση χλωριούχου αμμωνίου ενδοφλέβια.

### Θεραπεία χρόνιας υπασβεστιαϊμίας

Η θεραπεία της χρόνιας υπασβεστιαϊμίας ανεξάρτητα από την αιτιολογία της συνίσταται στη χορήγηση Ca και βιταμίνης D. Σε ορισμένους ασθενείς με ήπια υπασβεστιαϊμία αρκεί η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη Ca και η παράλληλη χορήγηση συμπληρωμάτων Ca.

Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις είναι αναγκαία η χορήγηση βιταμίνης D ή των δραστικών παραγόντων της.

Οι διάφορες μορφές της βιταμίνης D που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των υπασβεστιαϊκών διαταραχών είναι: βιταμίνη D<sub>2</sub> (εργοκαλσιφερόλη), καλσιτριόλη [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ], 1α-υδροξυχοληκαλσιφερόλη / αλφακαλσιδιόλη (1α-OHD<sub>3</sub>), καλσιδιόλη [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ], διυδροταχυστερόλη. Διαφέρουν μεταξύ τους, στη δραστικότητα, στην ταχύτητα δράσης και στη διάρκεια δράσης (24, 25, 26, 27).

Η εργοκαλσιφερόλη (D<sub>2</sub>) είναι ελάχιστα δραστική και πρέπει πρώτα να υποστεί ηπατική και νεφρική υδροξυλίωση. Είναι ιδιαίτερα λιποδιαλυτή και έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Για να εκδηλώσει πλήρως τη δράση της χρειάζεται να χορηγηθεί για αρκετές εβδομάδες. Αν κατά τη θεραπεία εμφανιστεί υπερασβεστιαϊμία τότε αυτή επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα (εβδομάδες) παρά τη διακοπή της. Οι υδροξυλιωμένες στη θέση 1α μορφές δεν έχουν αυτά τα μειονεκτήματα.

Η καλσιτριόλη είναι ο πλέον ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D και διατίθεται σε κάψουλες των 0,25 και 0,5 μg.

Τα κύρια πλεονεκτήματα της είναι η ταχεία έναρξη δράσης (ώρες), ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής (4-6 ώρες) και η σύντομη διάρκεια δράσης (2-3 ημέρες).

Έτσι, αν προκληθεί υπερασβεστιαϊμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η διακοπή και μόνο του φαρμάκου είναι αρκετή για την ανάταξή της σε λίγες ημέρες.

Η αλφακαλσιδιόλη παρουσιάζει ανάλογα πλεονεκτήματα, αν και έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (5-10 ημέρες) από την καλσιτριόλη και διατίθεται σε κάψουλες των 0,25 και 1 μg.

Η καλσιτριόλη και η αλφακαλσιδιόλη είναι χρήσιμες στη θεραπεία παθήσεων, στις οποίες η νεφρική υδροξυλίωση της βιταμίνης D είναι ελαττωμένη, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ο υποπαραθυρεοειδισμός. Στις παθήσεις αυτές απαιτείται πολλαπλάσια των φυσιολογικών ημερησίων αναγκών δόση εργοκαλσιφερόλης (βιτ. D<sub>2</sub>) για να φανούν ανάλογα αποτελέσματα με αυτά των συνθετικών παραγώγων. Η καλσιτριόλη προτιμάται της αλφακαλσιδιόλης στις περιπτώσεις που υπάρχει διαταραχή στην ηπατική υδροξυλίωση της βιταμίνης.

Η κύρια επιπλοκή της θεραπείας με βιταμίνη D ή τους μεταβολίτες της, είναι η υπερα-

σβεστιάμια και η υπερασβεστιουρία, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση και νεφρική ανεπάρκεια.

Επίπεδα  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ορού μεγαλύτερα από  $200\text{ng/ml}$  είναι πιθανότερο να προκαλέσουν επιπλοκές. Η υπερασβεστιουρία είναι το πιο πρώιμο σημείο τοξικότητας, κυρίως σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό στους οποίους η νεφρική επαναρρόφηση Ca είναι ελαττωμένη. Η συγκέντρωση του Ca στο αίμα και στα ούρα πρέπει να μετράται τακτικά σ' όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν κάποια μορφή βιταμίνης D. Κάθε ασθενής που βρίσκεται σε θεραπεία με βιταμίνη D ή με συνθετικά της παράγωγα πρέπει να λαμβάνει ταυτόχρονα  $1,5\text{-}2\text{ g}$  στοιχειακού Ca την ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις μαζί με τα γεύματα. Οι σχετικά μεγάλες δόσεις Ca και η σταθερή ημερήσια πρόσληψη από τις τροφές, είναι αναγκαίες για να αποφευχθούν οι μεγαλύτερες διακυμάνσεις του Ca στο αίμα και στα ούρα. Ταυτόχρονα γίνεται επιφυλακτική η χρησιμοποίηση της μικρότερης δυνατής δόσης βιταμίνης D.

Η περιεκτικότητα σε στοιχειακό Ca ποικίλει στα διάφορα άλατα Ca:

- ανθρακικό 40%
- χλωριούχο 36%
- κιτρικό 21 %
- γαλακτικό 13 %
- γλυκονικό 9 %

Το ανθρακικό Ca είναι το πλέον χρησιμοποιημένο. Η απορρόφησή του είναι ελλιπής σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με αχλωρυδρία. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να δοθεί κιτρικό Ca, εκτός αν πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια.

## **Ειδικές περιπτώσεις θεραπείας της χρόνιας υπασβεστιάμιας**

### *1. Υποπαραθυρεοειδισμός*

Η αιτιολογική θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού είναι η χορήγηση παραθορμόνης. Στην πράξη, το υψηλό κόστος και η ανάγκη παρεντερικής χορήγησης την κάνουν απαγορευτική. Έτσι η θεραπεία συντήρησης της υπασβεστιάμιας του υποπαραθυρεοειδισμού συνίσταται στη συνδυασμένη χορήγηση βιταμίνης D ή των δραστικών μεταβολιτών της και ασβεστίου.

Σε ορισμένους ασθενείς η χορήγηση μόνο ασβεστίου, μπορεί να εξαλείψει τα συμπτώματα και να διορθώσει την υπασβεστιάμια. Στους περισσότερους όμως είναι αναγκαία η παράλληλη χορήγηση μεγάλων δόσεων βιταμίνης D ( $50.000\text{IU} - 100.000\text{IU/ημέρα}$ ), γιατί η έλλειψη παραθορμόνης και η υπερφωσφοραιμία ελαττώνουν τη νεφρική υδροξυλίωση και την παραγωγή δραστικής  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας με τις δόσεις αυτές, κάνει θεραπεία εκλογής του υποπαραθυρεοειδισμού τα συνθετικά παράγωγα της βιταμίνης  $\text{D}_3$  που είναι υδροξυλιωμένα στη θέση 1α σε δόσεις  $0,5\mu\text{g/ημέρα}$ .

Επειδή οι ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό στερούνται της νεφρικής δράσης της παραθορμόνης, συνήθως εμφανίζουν υπερασβεστιουρία ακόμη και με φυσιολογικές συγκε-



νιρώσεις Ca ορού. Έτσι, στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η διατήρηση του Ca στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, μεταξύ 8 και 8,5 mg/dl (24, 25).

Επί εμφάνισης ασβεστιουρίας πρέπει να ελαττώνεται η δόση της βιταμίνης D. Εάν η συγκέντρωση του Ca στα ούρα παραμένει υψηλή είναι χρήσιμη η προσθήκη ενός θειαζιδικού διουρητικού. Ορισμένοι μάλιστα ασθενείς με ήπιο υποπαραθυρεοειδισμό αρκούνται στη θεραπευτική χορήγηση διουρητικού μαζί με χαμηλή πρόσληψη νατρίου, χωρίς να είναι αναγκαία η λήψη βιταμίνης D.

Ο περιορισμός της διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου (αποφυγή του κρέατος και γαλακτοκομικών) και η χορήγηση των συμπληρωμάτων ασβεστίου- τα οποία λειτουργούν και ως φωσφοροδεσμευτικά – μαζί με τα γεύματα, συμβάλλει στη διόρθωση της υπασβεστιαιμίας και της υπερφωσφοραιμίας και στην αποφυγή των έκτοπων επασβεστάσεων που τις επιπλέκουν.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού κατά την διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Οι ανάγκες σε βιταμίνη D είναι τουλάχιστον διπλάσιες προς το τέλος της εγκυμοσύνης. Εάν η γυναίκα δεν θηλάσει, η δόση της βιταμίνης πρέπει να ελαττώνεται στα προ εγκυμοσύνης επίπεδα. Σε περίπτωση θηλασμού πρέπει να ελαττώνεται ακόμη περισσότερο (στο μισό περίπου αυτής που έπαιρνε πριν μείνει έγκυος), γιατί η προλακτίνη αυξάνει την ενδογενή παραγωγή καλσιτριόλης.

## 2. Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός

Συνήθως απαιτούνται μικρότερες δόσεις βιταμίνης D (από τον υποπαραθυρεοειδισμό) για τη διόρθωση της υπασβεστιαιμίας. Υπερασβεστιουρία αναπτύσσεται δυσκολότερα από ότι σε έλλειψη παραθορμόνης.

## 3. Οστεομαλακία- ραχίτιδα

Σε περιπτώσεις διατροφικής ένδειας ή ανεπαρκούς σύνθεσης στο δέρμα, η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση βιταμίνης D<sub>2</sub>, αρχικά σε δόσεις 5.000IU-10.000IU/ ημέρα και στην συνέχεια 400IU-800 IU/ημέρα, που είναι οι συνήθεις ημερήσιες ανάγκες.

Φαρμακολογικές δόσεις 50.000IU-100.000IU/ημέρα απαιτούνται σε περιπτώσεις δυσσπορρόφησης ή ηπατικής νόσου. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται ευκολότερα με δραστικούς μεταβολίτες της βιταμίνης D.

Η καλσιτριόλη είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ελαττωμένη σύνθεση 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ή αντίσταση του τελικού οργάνου στη δράση της, παρά το γεγονός ότι συχνά υπάρχει απάντηση και στη χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D<sub>2</sub>.

Η παράλληλη χορήγηση Ca είναι αναγκαία σ' όλες τις περιπτώσεις έλλειψης βιταμίνης D. Η αύξηση του Ca των ούρων αντανακλά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

## 4. Νεφρική ανεπάρκεια

Η χρόνια υπάσβεστιαιμία των νεφροπαθών βελτιώνεται με τη διόρθωση της υπερφω-

σφοδραϊμίας, που επιτυγχάνεται με διατροφικό περιορισμό του Ρ και τη χορήγηση αλάτων Ca ή και άλλων φωσφοροδεσμευτικών. Το ανθρακικό Ca είναι το πλέον χρησιμοποιούμενο ενώ το κιτρικό Ca πρέπει να αποφεύγεται γιατί αυξάνει την απορρόφηση του αλουμινίου.

Εάν η υπασβεστιαϊμία επιμένει παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ασβεστίου από το στόμα και η υπερφωσφοραϊμία δεν είναι μεγάλη, μπορεί να χορηγηθεί κάποιος από τους δραστικούς μεταβολίτες της βιταμίνης D.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970; 49:318
2. Berry EM, Gupta MM, Turner SJ, Burns RR. Variation in plasma calcium with induced changes in plasma specific gravity, total protein, and albumin. *Br Med J* 1973, 4: 640
3. Fitzpatrick, LA, Arnold, A. Hypoparathyroidism. In: *Endocrinology*, 3rd ed, DeGroot, LJ, (Ed), Saunders, Philadelphia 1995 p.1123.
4. Prendiville, S, Burman, KD, Wartofsky, L, et al. Evaluation and treatment of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Endocrinologist* 1998; 8:34.
5. Blizzard, RM, Chee, D, Davis, W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol* 1966; 1:119.
6. Li, Y, Song, YH, Rais, N, et al. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1996; 97:910.
7. Lehmann, R, Leuzinger, B, Salomon, F. Symptomatic hypoparathyroidism in acquired immunodeficiency syndrome. *Horm Res* 1994; 42:295.
8. Pearce, SHS, Williamson, C, Kifor, O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996; 335:1115.
9. Baron, J, Winer, KK, Yanovski, JA, et al. Mutations in the Ca(2+)-sensing receptor gene cause autosomal dominant and sporadic hypoparathyroidism. *Hum Mol Genet* 1996; 5:601.
10. Budarf, ML, Collins, J, Gong, W, et al. Cloning a balanced translocation associated with DiGeorge syndrome and identification of a disrupted candidate gene. *Nat Genet* 1995; 10:269.
11. De Luca, F, Ray, K, Mancilla, EE, et al. Sporadic hypoparathyroidism caused by de novo gain-of-function mutations of the Ca2+-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2710.
12. Cholest, IN, Steinberg, SF, Tropper, PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310:1221.
13. Desai, TK, Carlson, RW, Geheb, MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 1988; 84:209.
14. See, ACH, Soo, KC. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1997; 84:95.
15. Murray, RM, Grill, V, Crinis, N, et al. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4133.
16. Zaloga, GP, Chernow, B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis: Studies of the PTH-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 1987; 107:36.



17. Sperber, SJ, Blevins, DD, Francis, JB. Hypercalcitonemia, hypocalcemia, and toxic shock syndrome. *Rev Infect Dis* 1990; 12:736.
18. McIntyre, E, Bruera, E. Symptomatic hypocalcemia after intravenous pamidronate. *J Palliat Care* 1996; 12:46.
19. Peter, R, Mishra, V, Fraser, WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004; 328:335.
20. Rutledge, R, Sheldon, GF, Collins, ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin* 1986; 2:791.
21. Slatopolsky, E, Lopez-Hilker, S, Delmez, J, et al. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1990; 29:S41.
22. Frisch, LS, Mimouni, F. Hypomagnesemia following correction of metabolic acidosis: A case of hungry bones. *J Am Coll Nutr* 1993; 12:710.
23. Tohme, JF, Bilezikian, JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *The Endocrinologist* 1996; 6:10.
24. Callies, F, Scholz, WA, Reincke, M, et al. Management of hypoparathyroidism during pregnancy. Report of twelve cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:284.
25. Schilling, T, Ziegler, R. Current therapy of hypoparathyroidism – A survey of German endocrinology centers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105:237.
26. Bell, NH, Stern, PH. Hypercalcemia and increases in serum hormone value during prolonged administration of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1978; 298:1241.
27. Mortensen, L, Hyldstrup, L, Charles, P. Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: A study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:52.

**Ερωτήσεις**

1. Ποιες από τις παρακάτω καταστάσεις ελαττώνουν το ιονισμένο Ca;  
Α. πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός  
Β. υπεραερισμός  
Γ. έμετοι  
Δ. αγωγή με διουρητικά  
Ε. νεφρωσικό σύνδρομο
2. Ποιές τιμές του Ca ορού είναι παθολογικές; (φ.τ. 8,5-10,4mg/dl)  
Α. Ca 11mg/dl με λευκωματίνη 5,5g/dl  
Β. Ca 8 mg/dl με λευκωματίνη 2,8 g/dl  
Γ. Ca 8,5 mg/dl με λευκωματίνη 5,5g/dl  
Δ. Ca 10,2 mg/dl με λευκωματίνη 2,5g/dl
3. Το σημείο Chvostek:  
Α. παρατηρείται μόνο σε υπασβεστιαμία  
Β. μπορεί να εμφανιστεί σε 10- 25% των φυσιολογικών ατόμων  
Γ. παράγεται μετά από πλήξη του προσωπικού νεύρου μπροστά από το αυτί  
Δ. παράγεται πάντα σε υπασβεστιαμία  
Ε. είναι λιγότερο ειδικό από το σημείο Trousseau
4. Η οξεία υπασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσει:  
Α. καρδιακή ανεπάρκεια  
Β. ανάσπαση του ST  
Γ. παράταση του QT  
Δ. αντίσταση στη δράση της δακτυλίτιδας  
Ε. υπόταση
5. Η έκκριση της PTH στην υπασβεστιαμία γίνεται μετά από:  
Α. λίγα λεπτά  
Β. 1 -2 ώρες  
Γ. παρέλευση 24ώρου
6. Η λιγότερο συχνή αιτία υπασβεστιαμίας (από αυτές που αναφέρονται) είναι:  
Α. η έλλειψη βιταμίνης D  
Β. ο ιδιοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός  
Γ. η υπομαγνησαιμία

Δ. η ΧΝΑ

Ε. ο μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός

7. Ποιο από τα παρακάτω δεν παρατηρείται στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό;

A. υπασβεστιαϊμία

B. υψηλή PTH

Γ. υψηλή καλσιτριόλη

Δ. υπερφωσφοραιμία

Ε. υπερασβεστιαϊμία

8. Χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της υπασβεστιαϊμίας είναι:

A. οι μυικές κράμπες

B. η δυσκοιλιότητα

Γ. η περιτοματική αιμοδία

Δ. η πολυουρία

Ε. οι παραισθησίες δακτύλων

9. Η υπομαγνησϊαϊμία:

A. είναι συχνό αίτιο υπασβεστιαϊμίας σε νοσοκομειακούς ασθενείς

B. προκαλεί αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης

Γ. δεν επηρεάζει την έκκριση παραθορμόνης

Δ. ελαττώνει την νευρομυϊκή διεγερσιμότητα

Ε. είναι δυνατόν να μην παρατηρείται στο αίμα παρά την ένδεια μαγνησίου.

10. Στο σ. hungry-bone:

A. η υπασβεστιαϊμία μπορεί να επιμένει για μήνες

B. ο P του ορού μπορεί να είναι υψηλός

Γ. η υπομαγνησϊαϊμία είναι πολύ συχνό εύρημα

Δ. η PTH μπορεί να είναι υψηλή

Ε. η αλκαλική φασφατάση συνήθως είναι φυσιολογική.

11. Ασβέστιο ΕΦ μπορεί να χορηγηθεί με διαλύματα που περιέχουν:

A. φώσφορο

B. γλυκόζη

Γ. χλωριούχο νάτριο

Δ. διττανθρακικά

12. Η 1 $\alpha$ -υδροξυχοληκαλσιφερόλη χορηγείται για τη θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού:
- A. συνήθως σε δόση συντήρησης 2-3 $\mu$ g/ημέρα
  - B. σε δόση παρόμοια με τη συνιστώμενη σε οστεοπόρωση (0,25  $\mu$ g/ημέρα)
  - Γ. συνήθως σε δόση συντήρησης 0,5-1 $\mu$ g / ημέρα
  - Δ. και μόνη της χωρίς Ca
  - E. στην ελάχιστη δυνατή δόση
13. Η “υπερθεραπεία” με βιτ. D μπορεί να προκαλέσει:
- A. νεφρολιθίαση
  - B. νεφρασβέσωση
  - Γ. υπερασβεστιαμία
  - Δ. υπερπαραθυρεοειδισμό
  - E. υπερφωσφοραμία

### *Απαντήσεις*

1. A., B., Γ., Δ, 2. Γ., Δ., 3. B., Γ., E., 4. A., Γ., Δ., E., 5. A., 6. B., 7. Γ., E., 8. A., Γ., E, 9. A., B., E., 10. A., Γ., Δ., 11. B., Γ., 12. Γ., E., 13. A., B., Γ., E.