

# فصل ۵۰

## هیپرکلسمی و هایپوکلسمی

Hypercalcemia and Hypocalcemia

Sundeep Khosla

صورتی شایع موتاسیون‌های غیرفعال کننده گیرنده حسی کلسیم (CaSR؛ FHH نوع یک) را درگیر می‌کند، خانواده‌های نادری در پروتئین  $G\alpha_{11}$  (GNA11 و FHH نوع ۲) یا کمپلکس پروتئینی مربوط به adaptor ۲، زیرواحد گاما ۲ (FHH، AP2S1 نوع ۳) جهش دارند؛ همه این جهش‌ها حس کردن کلسیم خارج سلولی توسط غدد پاراتیروئید و کلیه‌ها را مختل کرده، منجر به ترشح نامتناسب PTH و افزایش بازجذب کلسیم توبولار کلیوی می‌شوند. با اینکه ترشح PTH توسط تومورها بسیار نادر است، تومورهای متراکم زیادی، پپتید وابسته به PTH (PTHrP) ترشح می‌کنند که از نظر ساختمانی در ۱۳ اسید آمینه اول مشابه PTH است و به رسپتور PTH متصل می‌شود، در نتیجه دارای اثرات مشابهی مانند PTH بر استخوان‌ها و کلیه‌ها است. در هیپرکلسمی وابسته به بدخیمی‌های PTHrP، سطوح PTH توسط مقادیر بالای کلسیم سرم سرکوب می‌شود. هیپرکلسمی وابسته به بیماری‌های گرانولوماتوز (مثل سارکوئیدوز) یا لنفوم‌ها، به علت افزایش تبدیل  $25(OH)D$  به  $1,25(OH)_2D$  با قدرت بیشتر<sup>(۱)</sup> ایجاد می‌شود. در این اختلال،  $1,25(OH)_2D$  باعث افزایش بازجذب روده‌ای کلسیم و در نتیجه هیپرکلسمی و مهار PTH می‌شود. اختلالاتی که مستقیماً افزایش حرکت کلسیم از استخوان را افزایش می‌دهند، مانند هیپرتیروئیدی یا متاستاز استئولیتیک، نیز باعث هیپرکلسمی با مهار ترشح PTH می‌شوند و نیز بیش‌بار<sup>(۲)</sup> کلسیم خارجی، در سندرم شیر - قلیا یا تغذیه کامل وریدی با مقادیر زیاد مکمل‌های کلسیم، هم باعث همین وضعیت می‌شوند.

### ■ تظاهرات بالینی

هیپرکلسمی خفیف (تا  $11-11.5\text{mg/dL}$ ) عموماً بدون علامت

یون کلسیم نقش مهمی در فعالیت و پیام‌رسانی طبیعی سلول، تنظیم پروسه‌های فیزیولوژیک گوناگون، مثل پیام‌رسانی نوروماسکولار، انقباض قلبی، ترشح هورمون‌ها و انعقاد خون، به عهده دارد. بنابراین میزان کلسیم خارج سلولی توسط یکسری مکانیسم‌های بازخوردی که شامل هورمون پاراتیروئید (PTH) و متابولیت فعال ویتامین D -  $1,25(OH)_2D$  و  $25$  دهیدروکسی ویتامین D  $[1,25(OH)_2D]$  - است در یک محدوده باریک دقیقاً حفظ می‌شود. این مکانیسم‌های بازخوردی، توسط یکپارچه‌شدن پیام‌ها، مابین غدد پاراتیروئید، کلیه، روده و استخوان، هماهنگ می‌شوند (شکل ۱-۵۰) (فصل ۴۰۲). اختلالات غلظت کلسیم سرم نسبتاً شایع هستند و بیشتر اوقات به عنوان علامت پیشرو بیماری زمینه‌ای به کار می‌روند. در این فصل خلاصه کوتاهی از چگونگی برخورد با بیماران دارای سطح کلسیم سرمی تغییر یافته، در اختیارتان قرار می‌گیرد (برای جزئیات بیشتر به فصل ۴۰۳ مراجعه کنید).

### هیپرکلسمی

#### ■ اتیولوژی

علل هیپرکلسمی را می‌توان براساس اختلال در مکانیسم‌های بازخوردی طبیعی، که کلسیم سرم را تنظیم می‌کنند، شناسایی و طبقه‌بندی کرد (جدول ۱-۵۰). تولید زیاد PTH که به طور مناسب توسط افزایش غلظت کلسیم سرم مهار نمی‌شود، در اختلالات نئوپلاستیک اولیه غدد پاراتیروئید (آدنوما، هیپرپلازی و ندرتاً کارسینوما پاراتیروئید) اتفاق می‌افتد که همگی در ارتباط با افزایش توده سلولی پاراتیروئید و مختل شدن فیدبک مهاری کلسیم هستند. ترشح نابه‌جای PTH برای سطوح محدودی از کلسیم همچنین در هیپرکلسمی هایپوکلسیوریک فامیلیال (FHH) رخ می‌دهد که یک سندرم اتوزوم غالب بوده و به

## جدول ۱-۵۰. علل هیپرکلسمی

تولید بیش از حد PTH

هیپرپاراتیروئیدسم اولیه (آدنوما، هیپرپلازی و ندرتاً کارسینوما)  
هیپرپاراتیروئیدسم ثالثیه (تحریک مداوم ترشح PTH در نارسایی کلیه)

تولید PTH نابه‌جا (بسیار نادر)

جهش‌های غیرفعال‌کننده CaSR (FHH)

تغییر در عملکرد CaSR (درمان با لیتیوم)

هیپرکلسمی مرتبط با بدخیمی

تولید بیش از حد PTHrP (بسیاری از تومورهای توپر)

متاستاز اسکلتی لیتیک (پستان، میلوم)

تولید بیش از حد  $1,25(OH)_2D$ 

بیماری‌های گرانولوماتوز (سارکوئیدوز، توبرکلوزیس، سلیکوزیس)

لنفوما

مسمومیت ویتامین D

ازدیاد اولیه در بازجذب مجدد توسط استخوان

هیپر تیروئیدسم

بی‌حرکتی

افزایش دریافت کلسیم

سندرم شیر-قلیا

تغذیه کامل وریدی

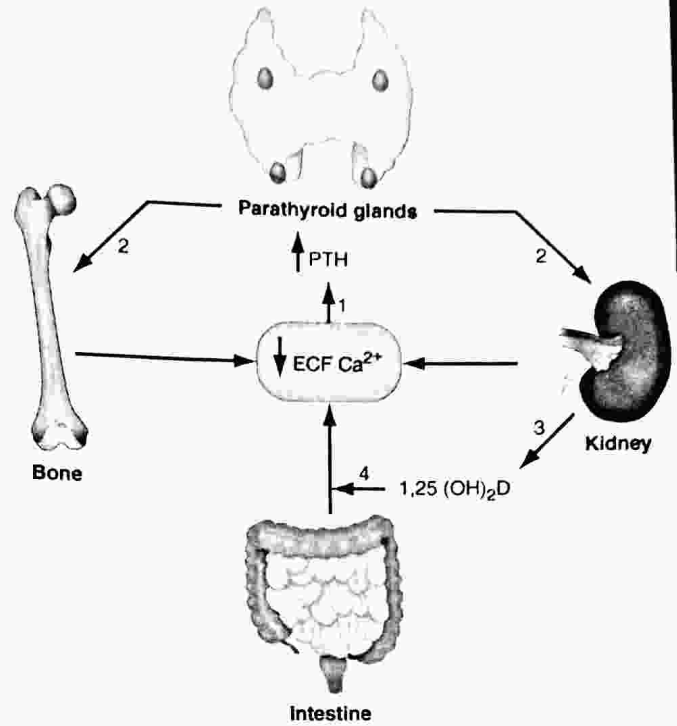
علل دیگر

اختلالات اندوکراین (نارسایی آدرنال، فتوکروموسایتوم، ویوما)

داروها (تیازیدها، ویتامین A، ضد استروژن‌ها)

CaSR: رسپتور حسی کلسیم؛ FHH: هیپرکلسمی هایپوکلسمی

خانوادگی؛ PTH: هورمون پاراتیروئید؛ PTHrP: پپتید مرتبط با PTH



شکل ۱-۵۰. مکانیسم‌های بازخوردی که غلظت کلسیم خارج سلولی را در یک محدوده باریک و فیزیولوژیک حفظ می‌کنند [8.9-10.1mg/dL(2.2-2.5mM)]. کاهش کلسیم خارج سلولی از طریق رسپتور حسی کلسیم روی سلول‌های پاراتیروئید (۱)، باعث افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌شود. سپس PTH باعث افزایش بازجذب توبولی کلسیم توسط کلیه (۲) برداشت کلسیم از استخوان (۲) و همچنین تحریک تولید کلیوی  $1,25(OH)_2D$  می‌شود (۳).  $1,25(OH)_2D$  سپس با تأثیر عمده بر روی روده، باعث افزایش جذب کلسیم می‌شود (۴). در کل این مکانیسم‌های هومئوستاتیک باعث حفظ سطوح کلسیم در حد نرمال خواهند شد.

است و فقط در اندازه‌گیری‌های روتین کلسیم تشخیص داده می‌شود. عده‌ای از بیماران ممکن است از علائم عصبی روانی مبهم، شامل اشکال در تمرکز، تغییرات شخصیتی یا افسردگی شکایت داشته باشند. از دیگر علائم می‌توان به بیماری زخم پپتیک یا نفرولیتیاژیس و افزایش خطر شکستگی‌ها اشاره کرد. هیپرکلسمی شدید ( $> 12-13\text{mg/dL}$ ) مخصوصاً اگر به صورت حاد پیشرفت کند، می‌توند باعث لتارژی، استوپور یا کما و همچنین علائم گوارشی (حالت تهوع، بی‌اشتهایی، یبوست یا پانکراتیت) شود. هیپرکلسمی قدرت تغلیظ کلیه را کاهش و باعث پرادراری و پرنوشی می‌شود. در هیپرپاراتیروئیدسم‌های

طولانی‌مدت، بیمار می‌تواند درد استخوان یا شکستگی‌های پاتولوژیک داشته باشد. در نهایت هیپرکلسمی می‌تواند باعث تغییرات واضح و مشخص در الکتروکاردیوگرافی شامل برادی‌کاردی، بلوک AV و کوتاه شدن فواصل QT شود؛ تغییرات کلسیم سرم را می‌توان از طریق دنبال کردن فواصل QT، بررسی کرد.

## رویکرد تشخیصی

قدم اول در ارزیابی‌های تشخیصی هایپوکلسمی یا هیپرکلسمی این است که مطمئن شویم تغییر در سطح کلسیم سرم به علت

می‌شود، گرچه در برخی خانواده‌ها، FHH ممکن است از جهش در ژن‌های GNA11 یا APS1 ناشی شود. تریج اکویک PTH بسیار نادر است.

سطح سرکوب شده PTH در ناسوی هیپرکلسمی، یا هیپرکلسمی غیرمرتبط با پاراتیروئید، که غالباً به علت یک بدخیمی زمینه‌ای است، سازگار است. گرچه نوسوری که باعث هیپرکلسمی می‌شود عموماً آشکار است، اما ممکن است برای تأیید تشخیص هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی‌ها، سطح PTH+P لازم باشد. سطوح ۱ و ۲۵ (OH)<sub>2</sub>D در اختلالات گرنولوماتوز افزایش می‌یابد و ارزیابی‌های بالینی در ترکیب با نتایج آزمایشگاهی عموماً تشخیص را برای اختلالات متنوعی که در جدول ۱-۵۰ لیست شده‌اند، مهیا می‌کنند.

## درمان

### هیپرکلسمی

هیپرکلسمی خفیف بی‌علامت، درمان فوری نمی‌خواهد و رویکرد درمانی باید با توجه به تشخیص زمینه‌ای باشند. در صورتیکه هیپرکلسمی مشخص و علامت‌دار بدون توجه به اتیولوژی هیپرکلسمی معمولاً نیاز به مداخلات درمانی دارد. درمان اولیه هیپرکلسمی واضح، با افزایش حجم شروع می‌شود زیرا هیپرکلسمی به طور ثابتی باعث دهیدراتاسیون می‌شود. ممکن است طی ۲۴ ساعت اول ۶L-۴ سالیین داخل وریدی مورد نیاز باشد. در ذهن داشته باشید که در ناخوشی‌های زمینه‌ای (مثل نارسایی احتقانی قلبی) ممکن است برای افزایش دفع سدیم و کلسیم نیاز به دیورتیک‌های قوس باشد. با این حال تا زمانی که وضعیت حجمی به حالت نرمال باز نگردد، نباید از دیورتیک‌های لوپ استفاده کرد. اگر افزایش حرکت کلسیم از استخوان وجود دارد (مانند بدخیمی‌ها یا هیپرپاراتیروئیدسم شدید)، داروهایی که جذب دوباره استخوان را مهار می‌کنند را در نظر داشته باشید. اسید زولدرونیک (۴mg) داخل وریدی طی تقریباً ۳۰ دقیقه، پامیدرونات (۹۰-۶۰mg) داخل وریدی طی ۲-۴ ساعت و ایباندرونات (۲mg/kg) داخل وریدی طی ۲ ساعت بیس فسفونات‌هایی می‌باشند که برای درمان معمول هیپرکلسمی مرتبط با بدخیمی در بزرگسالان استفاده می‌شوند. شروع فعالیت طی ۱-۳ روز و طبیعی کردن سطوح

غلظت‌های غیرطبیعی آلبومین نیست. تقریباً ۵۰٪ کل کلسیم یونیزه است و مابقی به طور عمده به آلبومین متصل می‌شوند. با اینکه اندازه‌گیری مستقیم کلسیم یونیزه شده امکان‌پذیر است، اما به راحتی توسط روش‌های جمع‌آوری و آرتیفکت‌های دیگر تحت تأثیر قرار می‌گیرد. از این رو برای "تصحیح" کلسیم سرم، عموماً بهتر است کل کلسیم و آلبومین اندازه‌گیری شود. هنگامی که غلظت آلبومین سرم کاهش یافته است، به ازای هر ۱g/dL کاهش آلبومین سرم از میزان مرجع ۴/۱g/dL برای آلبومین، ۰/۲mM (۰/۸mg/dL) به میزان محاسبه شده غلظت تصحیح شده کلسیم اضافه می‌شود. هنگام افزایش آلبومین سرم هم عکس این عمل انجام می‌شود.

یک شرح حال پر از جزئیات می‌تواند راهنمای مهمی در ارتباط با اتیولوژی هیپرکلسمی در اختیار قرار دهد (جدول ۱-۵۰). عموماً بیشترین علت هیپرکلسمی مزمن هیپرپاراتیروئیدسم اولیه است، که با بدخیمی‌های زمینه‌ای به عنوان دومین اتیولوژی شایع هیپرکلسمی، در تضاد است. شرح حال باید شامل مصرف داروها، جراحی قبلی گردن و علایم سیستمیکی که پیشنهادکننده سارکوئیدوز یا لنفوم است، باشد.

هنگامی که هیپرکلسمی حقیقی مشخص شد، دومین تست آزمایشگاهی مهم برای ارزیابی تشخیصی سطح PTH، استفاده از یک آزمایش دومکانه (two-site assay) برای هورمون دست‌نخورده<sup>(۱)</sup> است. افزایش PTH عموماً همراه با هایپوفسفاتی است. به علاوه، از آنجا که هیپرکلسمی می‌تواند باعث اختلال فعالیت کلیه شود و کلیرانس کلیوی PTH می‌تواند در ارتباط با اجزای کشف شده در آزمایش دچار تغییر شود، کراتینین سرم برای ارزیابی فعالیت کلیه باید اندازه‌گیری شود. اگر سطح PTH افزایش یافته باشد (یا "به طور نامناسبی نرمال" باشد)، در حالتی که کلسیم بالا و فسفر پایین است، تقریباً همیشه تشخیص هیپرپاراتیروئیدسم اولیه است. از آنجایی که افراد دارای هیپرکلسمی هایپوکلسیوریک فامیلیال (FHH) نیز می‌توانند دارای علایم افزایش متوسط سطح PTH و هیپرکلسمی باشند، این تشخیص را باید مدنظر داشته باشید و رد کنید، زیرا در این مورد جراحی پاراتیروئید بی‌نتیجه است. نسبت کلیرانس کلسیم به کراتینین (با فرمول  $\frac{\text{کراتینین سرم} \times \text{Ca}}{\text{کراتینین ادرار} \times \text{Ca}}$ ) اندازه‌گیری می‌شود) کمتر از ۰/۰۱، به ویژه هنگامی که یک تاریخچه خانوادگی هیپرکلسمی خفیف بی‌علامت وجود دارد، پیشنهادکننده FHH است. به علاوه، اکنون آنالیزهای متوالی ژن CASR برای تشخیص قطعی FHH به صورتی رایج انجام

جدول ۲-۵۰. علل هایپوکلسمی

## سطوح پایین هورمون پاراتیروئید (هایپوپاراتیروئیدیسم)

آزنزی پاروتیروئید

ایزوله

سندرم دی جرج

تخریب پاراتیروئید

جراحی

پروتوبی

ارتشاح توسط متاستاز یا بیماری های سیستمیک

اتوایمیون

کاهش عملکرد پاراتیروئید

هایپومنیزیمی

هیپوکلسمی اتوزوم غالب

## سطوح بالای هورمون پاراتیروئید (هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه)

کمبود ویتامین D یا اختلال تولید / عملکرد ۱ و ۲۵(OH)<sub>2</sub>D

کمبود تغذیه ای ویتامین D (دریافت یا جذب ضعیف)

نارسایی کلیه همراه با اختلال تولید ۱ و ۲۵(OH)<sub>2</sub>D

مقاومت به ویتامین D، شامل نقص رسپتور

سندرم مقاومت به هورمون پاراتیروئید

جهش در رسپتورهای PTH

هایپوپاراتیروئیدیسم کاذب (جهش در پروتئین G)

داروها

شلاتورهای کلسیم

مهارکننده های جذب دوباره استخوان (بیسفوسفونات، پلیکامایسین)

تغییر دهنده های متابولیسم ویتامین D (فنی توئین، کتوکونازول)

علل متفرقه

پانکراتیت حاد

رابدومیولیز حاد

سندرم استخوان گرسنه بعد از پاراتیروئیدکتومی

متاستاز استئوبلاستیک همراه با تحریک مشخص ساختمان استخوان

(سرطان پروستات)

CaSR، رسپتور حسی کلسیم؛ PTH، هورمون پاراتیروئید.

کلسیم سرمی در ۹۰-۶۰ درصد بیماران رخ می دهد. اگر هیپرکلسمی عود کند، ممکن است نیاز به تکرار تزریق بیسفوسفونات باشد. جایگزین بیس فسفونات ها، گالیوم نیترات ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) روزانه داخل وریدی به مدت ۵ روز است که مؤثر بوده اما نفروتوکسیک می باشد. اخیراً، نشان داده شده است که مهارکننده قوی جذب استخوانی، denosumab (۱۲۰ میلی گرم زیرپوستی در روزهای ۱، ۸، ۱۵ و ۲۹ و سپس هر ۴ هفته) در درمان هیپرکلسمی مقاوم به بیس فسفونات ها مؤثر است. در موارد نادری ممکن است دیالیز لازم شود. در نهایت، اگرچه فسفات داخل وریدی کلسیم را شلاته<sup>(۱)</sup> کرده و سطح کلسیم سرم را کاهش می دهد، این درمان می تواند سمی باشد، زیرا کمپلکس کلسیم فسفات می تواند در بافت ها رسوب کرده و آسیب های وسیعی در اندام به وجود آورد.

در بیماران دارای هیپرکلسمی وابسته به ۱ و ۲۵(OH)<sub>2</sub>D، گلوکوکورتیکوئیدها درمان ارجح هستند، زیرا تولید ۱ و ۲۵(OH)<sub>2</sub>D را کاهش می دهند. عموماً هیدروکورتیزون داخل وریدی (روزانه ۳۰۰-۱۰۰ میلی گرم) یا پردنیزون خوراکی (روزانه ۶۰-۴۰ میلی گرم) برای ۳-۷ روز استفاده می شود. داروهای دیگری مثل کتوکونازول، کلروکین و هیدروکسی کلروکین نیز ممکن است باعث کاهش تولید ۱ و ۲۵(OH)<sub>2</sub>D شده و گهگاهی مورد استفاده قرار گیرند.

## هایپوکلسمی

## ■ اتیولوژی

علل هایپوکلسمی را می توان براساس سطوح سرمی PTH پایین (هایپوپاراتیروئیدیسم) یا بالا (هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه) از هم افتراق داد. با وجود اینکه علل بالقوه زیادی می توانند باعث هایپوکلسمی شوند، اما شایع ترین اتیولوژی آن اختلال در تولید PTH یا ویتامین D است (جدول ۲-۵۰) (فصل ۴۰۳). اختلالات مرتبط به تولید یا ترشح کم و ناکارآمد PTH، ممکن است در ارتباط با یک هایپوکلسمی عمیق تهدیدکننده حیات باشد، زیرا PTH اصلی ترین دفاع علیه هایپوکلسمی است. در بزرگسالان، هایپوپاراتیروئیدیسم معمولاً نتیجه یک آسیب غیرعمدی به هر ۴ غده طی عمل تیروئید یا پاراتیروئید است. هایپوپاراتیروئیدیسم یک تظاهر اصلی در اندوکرینوپاتی های اتوایمیون است (فصل ۳۸۱) و ندرتاً ممکن است در ارتباط با بیماری های اینفیلتراتیو مثل سارکوئیدوز باشد. اختلال ترشح

PTH می تواند ثانویه به کمبود منیزیم و یا جهش های فعال کننده در CaSR یا پروتئین های G باشد که سیگنالینگ واسطه CaSR هستند (هایپوکلسمی اتوزوم غالب) باشد. این جهش ها که PTH را