

➤ هیپرکلسمی :

مقدار کلسیم نرمال: 8.5-10.5 mg/dl و هیپرکلسمی بالاتر از 10.5 mg/dl

▪ اتیولوژی :

- شایع ترین علت هایپرپاراتیروئیدیسم می باشد که شامل : 1. اولیه : اختلال در خود غده پاراتیروئید
- 2. ثانویه : در حضور هایپوکلسمی (مثلا در نارسایی کلیوی) افزایش PTH داریم که معمولا منجر به هیپرکلسمی نمی شود .
- 3. ثالثیه : در بیماران نوع ثانویه ی طول کشیده دیده می شود که قسمتی از پاراتیروئید آدنوم اتونوم تشکیل می شود . در این بیماران هیپرکلسمی دیده می شود.

✓ گاهی ممکن است علت هایپرپاراتیروئیدی آدنوم اکتوپیک باشد که در موارد طول کشیده منجر به هیپرکلسمی می شود.

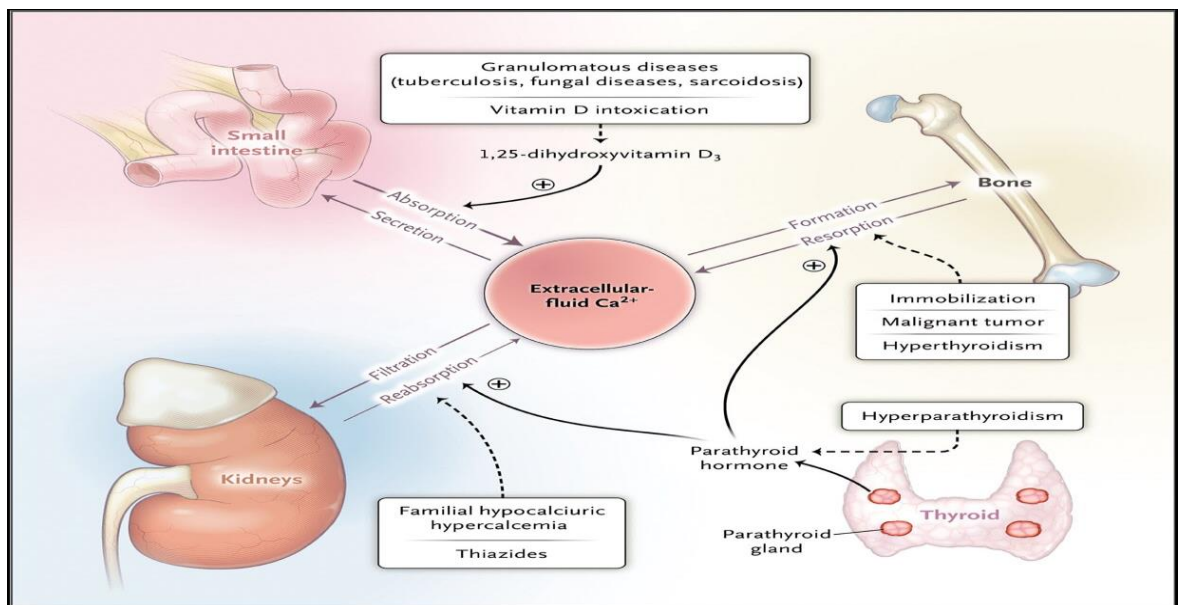
Malignancy -

هیپر تیروئیدیسم -

بی تحرکی -

- برخی بیماری های گرانولوماتوز

مطابق شکل زیر کلسیم در تعامل مستقیم با روده ، استخوان و کلیه می باشد. و همچنین علل افزایش دهنده ان بیان شده است.



▪ تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدی : (تظاهرات بالینی هیپرکلسمی)

به صورت بیماری سیستمیک بروز می کند:

- عصبی: دیرشن ، تحریک پذیری ، کاهش تمرکز و حافظه ، سردرد ، خستگی
- مومسکولواسکتال : weakness: زنرالیزه در ماهیچه های پروگزیمال ، درد ماهیچه ای ، کاهش وزن
- استخوانی و مفصلی : ضعف استخوان ها ، درد مفاصل و استخوان ها
- کلیوی : سنگ کلیه ، پلی اوری و پلی دپسی ، نفروکلسینوزیس

- گوارشی : تهوع ، استفراغ ، یبوست ، پانکراتیت ، زخم پپتیک

- تظاهر تیپیک استخوانی : کیست هایی در استخوان و خوردگی های در قسمت رادیال استخوان

به نفع کاهش دانسیته ی استخوانی (مانند پوکی استخوان)



✓ Osteitis fibrosa cystica : التهابی در استخوان که تظاهرات سیستمیک دارد و همراه با جایگذاری فیبروز در استخوان می باشد.

➤ ECG :

QT کوتاه (در حد 0.2 که نرمال ان 0.35-0.45 می باشد)

+ هاریسون : برادیکاردی و بلوک AV

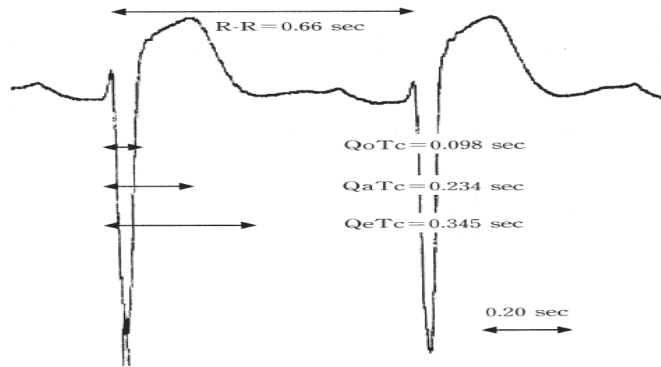


Figure 4. Electrocardiogram in V₂ on admission showing the method of measuring the QoTc, QaTc, and QeTc intervals. QoTc=0.098 second and QaTc=0.234 second were extremely shortened due to severe hypercalcemia (Ca=16.2 mg/dl).

➤ هیپرپاراتیروئیدی در زمینه سندروم MEN: در 2A, 1درگیری پاراتیروئید وجود دارد ولی در 2B وجود ندارد.

- Pituitary adenoma, parathyroid hyperplasia, pancreatic tumors :MEN1

- Medullary thyroid carcinoma ,pheochromocytoma, parathyroid hyperplasi :MEN2A

- Medullary thyroid carcinoma ,Mucosal neuromas , Marfanoid body habitus :MEN2B

pheochromocytoma,

➤ هایپوکلسمی :

کلسیم کمتر از 8 یا 8.5

▪ اتیولوژی :

- نارسایی کلیه

- هایپوپاراتیروئیدی که در زمینه ی سندروم (poly glandular autoimmune endocrinopathy) PGA1 رخ می

دهد .این سندروم شامل نارسایی آدرنال ، هایپوپاراتیروئیدی ، کاندیدیازیس جلدی مخاطی می باشد و ممکن است با کچلی

همراه باشد .

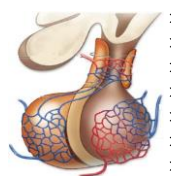
▪ تظاهرات بالینی :

- QT طولانی

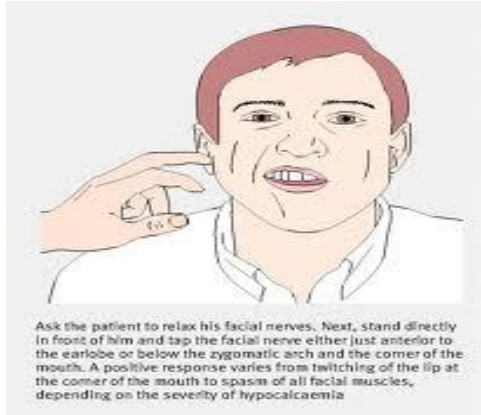
- اسپاسم حنجره که فرد را در ریسک respiratory failure قرار می دهد .

- تتانی

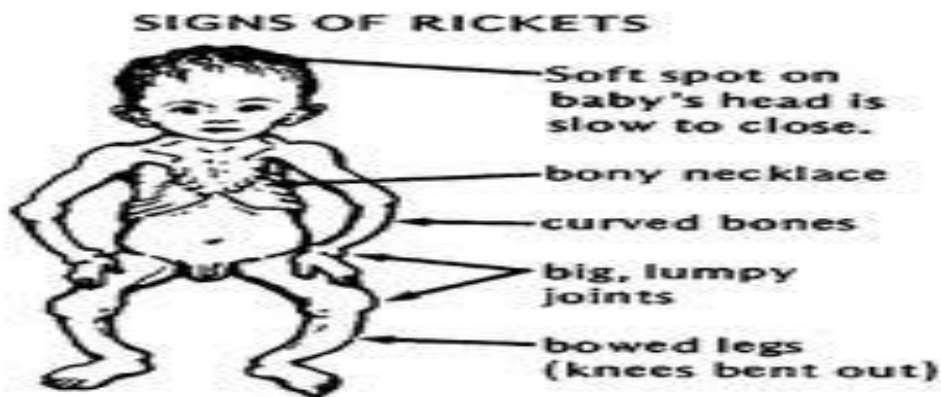
- هیپررفلکسی



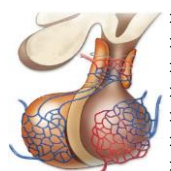
- Chvostek sign: انقباض ناگهانی عضلات دور لب در پاسخ به ضربه آرام به عصب فاسیال ، درست جلوی گوش
- Troust: اگر فشار کاف دستگاه فشارسنج راتا 30mmhg بیشتر از فشار سیستولیک بیمار برای 3 دقیقه بالا ببریم در بیماران هایپوکلسمی، درد ایجاد می شود. و سایر تظاهرات ان شامل flexion , adduction در مفصل و در متاکارپ انگشتان می باشد. در هایپوکلسمی شدید بدون بستن کاف فرد این تظاهرات بروز می کند.



- Rickets and Osteomalacia: در سندروم سودوهایپوپاراتیروئیدی دیده می شود. تظاهرات ریکتس شامل: خمیدگی استخوان های اندام تحتانی کودک به سمت خارج (bowed leg) همراه با کوتاه قدی / تاخیر در بسته شدن درزهای جمجه / تظاهرات خاص در chest wall و تورم در محل اتصال استخوان به غضروف و ایجاد نمای دانه تسبیحی / مفاصل متورم / انحنای مچ دست به سمت خارج / تشکیل نشدن استخوان های مچ دست / ریشه ریشه شدن انتهای استخوان های بلند / ناحیه ی ضعف یا pseudofracture: شبیه شکستگی است اما شکستگی نیست و به علت کاهش استحکام استخوان محل عبور عروق بزرگ روی استخوان اثر می گذارند.
- تفاوت استئومالاسی و ریکتس: ریکتس در سنین کودکی و استئومالاسی در سنین بالا است که مینرالیزیشن استخوان ها کاهش می یابد.



- Osteoporosis: پوکی استخوان که در سن بالا بروز می کند و تظاهرات آن شامل: کوتاهی قد با افزایش سن / کاهش دانسیته ی استخوان / شکستگی بدون علامت. شایع ترین علت کوتاهی قد است.



➤ تفاوت استئوپروزیس و استئومالاسی : استئوپروز اختلال کیفیت استخوان اما استئومالاسی اختلال کمیت استخوان می باشد.



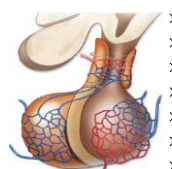
بیماری های غده ی پاراتیروئید و هوموستاز کلسیم

➤ هورمون پاراتیروئید :

▪ فیزیولوژی :

4 غده ی پاراتیروئید در قسمت خلفی تیروئید واقع شده اند. ترشح PTH که مهم ترین فاکتور تنظیم کننده ی سطح Ca است را برعهده دارند. این هورون به طور مستقیم بر استخوان و کلیه اثر می کند و با اثر غیر مستقیم بر روده ، موجب افزایش غلظت کلسیم در سرم می شود :

1. عملکرد PTH در کلیه : باعث ترشح فسفر و مانع بازجذب آن در پروگزیمال توبول / افزایش بازجذب کلسیم در دیستال توبول / افزایش و فعال کردن 1- α -هیدروکسیلاز که در تبدیل $25(OH)D$ به $1,25(OH)_2D$ نقش دارد، میشود .
 2. عملکرد PTH در استخوان : میزان حلالیت ماده ی معدنی استخوانی را افزایش می دهد و جریان کلسیم از استخوان به خون را تشدید می کند ، به صورت مستقیم و یا وابسته به ویتامین D. این اثر و رهاسازی کلسیم طی دقایقی انجام می شود .
- اثرات مزمن PTH باعث اثرروی استئوبلاست ها و استئوکلاستها و بازسازی استخوان طی چند ساعت می شود . پس افزایش دائمی این هورمون فرد را در ریسک استئوپروزیس قرار میدهد ، در حالی که اثرات پالسی PTH نسبت به حالت قبلی به نفع استخوان است .
3. عملکرد PTH در روده : باعث باز جذب کلسیم می شود .
- نتیجه : در زمان کاهش کلسیم ، پاراتیروئید ذخیره ی هورمون PTH خود را طی چند دقیقه آزاد می کند و این هورمون به صورت مستقیم یا وابسته به ویتامین D باز جذب کلسیم از استخوان و روده و کلیه را افزایش می دهد . و در مرحله بعد نسخه برداری از mRNA PTH و سنتز PTH افزایش می یابد .



▪ **بیوسنتز ، ترشح و متابولیسم :**

بالا بودن سطح کلسیم PTH رامهار می کند (پروتئولیز PTH افزایش می یابد .) ودر هایپوکلسمی mild (8.5-7.5) ترشح PTH به 5 برابر حد نرمال می رسد.

➤ **PTHrP (Parathyroid Hormone related Protein):**

هورمونی بسیار شبیه PTH می باشد که در حالت عادی و در افراد سالم نقشی در متابولیسم کلسیم و فسفر ندارد بلکه در malignancy ها به صورت نابجا ترشح می شود و فرد را در معرض ریسک هیپرکلسمی قرار میدهد .
در مغز ، پانکراس ، قلب ، ریه ، پستان ، جفت ، سلول های اندوتلیال و ماهیچه ها وجود دارد ولی به مقدار ناچیز ترشح می شود و نقش عمده ای ندارد .

➤ **کلسی تونین :**

رسپتور کلسی تونین در سطح استئوکلاست ها وجود دراد و با اثر PTHمقابله می کند ، البته در حالت عادی نقش فعال به اندازه ی PTH ندارد و عملکرد اندک آن شامل : مقابله با اثر PTH و ممانعت از فعالیت استئوکلاست و افزایش کلیرانس و دفع کلیوی کلسیم می باشد .

- در کنسر مدولاری تیروئید (در سندروم MEN2)، افزایش ترشح کلسی تونین از سلول های C تیروئید دیده می شود .

➤ **هیپرکلسمی :** (در ابتدای این جلسه توضیح داده شد اما دوباره مفصل تر بررسی می کنیم)

پیش از انجام بررسی در بیماران ، باید مطمئن شد که هیپرکلسمی واقعی وجود دراد و حاصل نتیجه مثبت کاذب یک تست آزمایشگاهی نمی باشد. تشخیص مثبت کاذب هیپرکلسمی ، معمولا بر اثر غلیظ شدن غیر عمدی خون در حین نمونه گیری یا افزایش پروتئین ها ی پلاسما از قبیل آلبومین ایجاد می گردد. هیپرکلسمی یک اختلال مزمن است ، انجام چندین تست جهت به دست آوردن سطح کلسیم ، مقرون به صرفه است . این آزمایشات نیازی به ناشتا بودن بیمار ندارد.

▪ **طبقه بندی علل هیپرکلسمی :**

I. **مرتبط با تیروئید :**

A: هیپرپاراتیروئیدی اولیه (ثانویه با اینکه شایع تر است ولی از علل هایپوکلسمی است)

1. آدنوم ها

2. نئوپلازی آندوکراین متعدد

3. کارسینوما

B: درمان با لیتیوم که سنتز و ترشح PTH را افزایش می دهد .

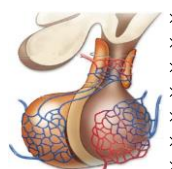
C: هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خانوادگی (FHH)

II. **مرتبط با بدخیمی :**

A: تومور توپر همراه با متاستاز ها (پستان)

B: تومور توپر با واسطه ی هومورال هیپرکلسمی (ریه ، کلیه)

C: بدخیمی ها ی خونی (میلوم مولیتیل ، لنفوم ، لوسمی)



III. مرتبط با ویتامین D:

A: مسمومیت با میتامین D

B: $\uparrow 1,25(OH)_2D$ ، سارکوئیدوز و دیگر بیماری های گرانولوماتوز

C: هیپر کلسمی ایدیوپاتیک نوزادی

IV. مرتبط با **bone turnover**:

A: هیپرتیروئیدی

B: بی تحرکی

C: تیازیدها

D: مسمومیت با ویتامین D

V. همراه با نارسایی کلیه :

A: هیپر پاراتیروئیدی ثانویه شدید که به ثالثیه تبدیل شده و به صورت آدنوم اتونوم در آمده است. (ثانویه هیپر کلسمی نمی

دهد مگر شدید باشد)

B: مسمومیت با آلومینیوم

C: سندروم شیر قلیایی (مصرف MgOH که دارای انتی اسید است و باعث آلكالوز و کاهش دفع کلسیم و ریسک هیپر

کلسمی می شود)

➤ در ادامه به توضیح برخی علل مهم پرداخته می شود

▪ هیپرپاراتیروئیدی اولیه :

• اتیولوژی :

- آدنوم های منفرد : (solitary adenoma): آدنوم منفرد خوش خیم ه بدوم علامت است و اتفاقی کشف می شود .معمولا

ناهنجاری های موجود در غده شامل یک آدنوم خوش خیم و در موارد نادر یک کارسینوم پاراتیروئید است .

- سندروم های ارثی و نفوپلازی متعدد اندوکرین :

MEN1 (Wermer syndrome) شامل هیپرپاراتیروئیدی و تومورهای هیپوفیز و پانکراس می باشد که در اغلب موارد با

افزایش ترشح معده و بیماری زخم پپتیک (سندروم زولینجر – ادیسون) همراه است .

MEN2A: به صورت فئوکروموسیتوم و کارسینوم مدولاری تیروئید و نیز هیپرپاراتیروئیدی مشخص می شود .

HPT-JT (Hyperparathyroidy jaw Tumor): در خانواده هایی با تومورها ی پاراتیروئید (که احتمال بدخیمی بالایی

دارند)همراه با تومورهای خوش خیم فکی (استئوکلاستوما) رخ می دهد .

• پاتولوژی :

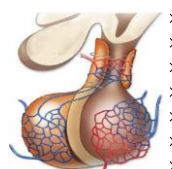
بیشتر آدنوم ها در غدد پاراتیروئید تحتانی قرار دارند ، اما ممکن است آدنوم هایپاراتیروئید در تیموس ، پریکارد ، تیروئید

یا خلف مری واقع شده باشد .

در کارسینوم پاراتیروئید که شیوع کمی دارد سطح کلسیم خون خیلی بالاست . 10.5-12 /mild:

sever:>14

/moderate: 12-14



➤ نقایص ژنتیکی مرتبط با هیپیرپاراتیروئیدی: همانند دیگر انواع نفوپلازی ها دو نوع نقص ژنتیکی در تومورها ی غده ی تیروئید نشان داده شده اند : 1. فعالیت بیش از حد پرتوانکوژن ها 2. از دست دادن عملکرد ژن ها ی سرکوبگر تومور .

• علایم و نشانه ها :

نیمی از بیماران مبتلا به هیپیرپاراتیروئیدی بدون علامت می باشند. تظاهرات آن عمدتاً کلیه ها و سیستم اسکلتی را درگیر می کند . در کلیه فرد در ریسک سنگ ها ی کلیوی قرار می گیرد که اگر بزرگ باشد ممکن است موجب انسداد و عفونت مجاری ادراری و از دست دادن عملکرد کلیوی گردد.

تظاهر استخوانی مشخص osteitis fibrosa cystica می باشد. از نظر بافت شناختی ، ویژگی ها ی پاتوگنومونیک ، شامل افزایش استئوکلاست ها ی چند هسته ای غول آسا در مناطق کنگره دار سطح استخوان (لاکونا های هوشیپ Howship lacunae) می باشد . تغییرات قابل مشاهده در رادیو گرافی با اشعه X در استخوان ها ی کورتیکال وجود دارد.

در بیماران علامت دار ، اختلال عملکرد سیستم اعصاب مرکزی ، اعصاب محیطی ، عضلات ، مجاری گوارشی (تهوع ، استفراغ و درد شکمی و یبوست) و مفاصل نیز رخ می دهد .

تظاهرات عصبی عضلانی شامل ضعف عضلات پروگزیمال ، خستگی زودرس و اتروفی عضلات می باشد .

• تشخیص :

افزایش کلسیم و کاهش فسفر (مگر در نارسایی کلیه که افزایش فسفر هم داریم) .

• درمان :

درمان قطعی جراحی است با guide line زیر : (اگر جراحی انجام نشد و درمان مدیکال صورت گرفت حتما باید کلسیم سرم چک شود).

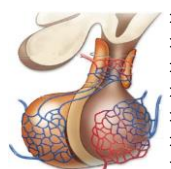
Serum calcium (above upper limit of normal)	1.0 mg/dL above normal
24-h urinary calcium	No indication
Creatinine clearance	If <60 mL/min
Bone mineral density	T-score <-2.5 at any site
Age	50 >

▪ FHH (Familial Hypocalciuric Hypercalcemia) :

Autosomal dominant و خوش خیم می باشد . در خانواده هیستوری میدهد. و Asymptomatic hypercalcemia است و در اثر PTH بالا رخ می دهد.

در این افراد loss of function داریم. در این افراد سطح کلسیم پایین تلقی می شود و باعث می شود سطح PTH بالا رفته و کلسیم کمتر از کلیه دفع شود و بیشتر باز جذب شود و فرد در ریسک هایپر کلسمی قرار گیرد. علامت بالینی ندارد.

family screening می شود. به ندرت نیاز به جراحی دارد و با درمان مدیکال survival خوبی دارد.



▪ Malignancy Related Hypercalcemia

هایپر کلسمی علامت دار (پر سر و صدا) است. 20٪ افرادی که دچار کنسر هستند دچار هایپر کلسمی می شوند و شایع ترین کنسر در هایپر کلسمی کنسر ریه می باشد

Small cell carcinoma و آدنوکارسینوم شایع ترین کنسرهای ریه می باشند و می توانند به سیستم اسکلتال متاستاز بدهند ولی به ندرت هایپر کلسمی می دهند اما اسکواآموس سل که جز کنسرهای ریه به حساب می آید می تواند هایپر کلسمی ایجاد کند. اسکواآموس سل همراه تومور کلیه با مکانیسم وابسته به PTHrP هایپر کلسمی میدهد ولی مکانیسم هیپر کلسمی در SCC و آدنوکارسینوما (که زیاد شایع نیست) متاستاز های فراوان است.

در بعضی از بدخیمی های خونی مثل leukemia، lymphoma، multi myeloma که ناشی از درگیری مستقیم مغز استخوان است فرد در ریسک هایپر کلسمی قرار می گیرد.

در بعضی از leukemia و lymphoma ها سلول های غیر طبیعی وجود دارند که باعث افزایش $1,25(OH)_2D$ شده و 1 الفا هیدروکسیلاز را تحریک می کنند یا خود شامل 1α هیدروکسیلاز هستند (مثل ماکروفاژها و لنفوسیت غیر عادی). و در نتیجه افزایش ویتامین D باعث مسمومیت و جذب کلسیم از کلیه و استخوان می شود.

• تشخیص:

در فرد هایپر کلسمی که سطح PTH کاهش یافته است باید در مرحله بعد سطح PTHrP را اندازه گیری کرد. در بیمارانی که هایپر کلسمی malignant دارند سطح $1,25(OH)_2D$ بالا نیست ولی اگر مرتبط با PTH باشد سطح $1,25(OH)_2D$ بالا می باشد. خلاصه:

هایپر کلسمی ناشی از PTHrP: (بدخیمی): $PTHrP \uparrow$ / $PTH \downarrow$ / $Ca \uparrow$ / $P \downarrow$ / $1,25(OH)_2D \downarrow$

هایپر کلسمی مرتبط با PTH: $PTH \uparrow$ / $Ca \uparrow$ / $P \downarrow$ / $1,25(OH)_2D \uparrow$

- وقتی چند مکانیسم در یک بدخیمی درگیر باشند مخصوصا در بدخیمی هماتولوژیک، می توانند سبب ترشح PTHrP و یا تهاجم مستقیم به استخوان شوند و در لوسمی ها می توانند تحریک ترشح 1α هیدروکسیلاز را نیز داشته باشند. سایر علائم پارانهوپلاستیک: خستگی در تمام بدن، ضعف عضلانی، skill rash، کاهش وزن (به دلیل بدخیمی و هایپر کلسمی)

• درمان مرتبط با بدخیمی:

جراحی و کموتراپی و می توان در درمان از گلیکوکورتیکوئید برای کاهش ترشح PTH و کاهش جذب کلسیم استفاده کرد.

▪ Vitaminal-D-Related hypercalcemia

- مسمومیت:

مربوط به فردی که 40-100 برابر دوز فیزیولوژیک vitD استفاده کند

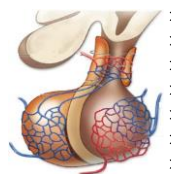
در یک فرد معمول 200-400 واحد ویتامین D نیاز فیزیولوژیک است که در مواردی مثل پیری حاملگی و شیردهی ممکن است تا 600 واحد مورد نیاز باشد. ولی افرادی که 100-40 هزار واحد در روز مصرف می کنند دچار مسمومیت خواهند شد.

• تشخیص:

$25(OH)D > 100 \text{ mg/mL}$

• درمان:

محدودیت کلسیم و ویتامین D و در موارد شدید مصرف گلوکوکورتیکوئیدها



- سارکوئیدوز و سایر بیماری های گرانولوماتوز :

با تحریک سنتز $1,25(OH)_2D$ توسط ماکروفاژ ها و یا سلول های دیگر در هیپر کلسمی نقش دارند .

▪ هیپر کلسمی مرتبط با نارسایی کلیوی :

که این عوارض را ایجاد می کند: Nephrolithiasis

Nephrogenic diabetes insipidus

Renal tubular acidosis

Renal insufficiency

Manifestations of hypercalcemia

- Central nervous system dysfunction
- Muscle weakness
- Bowel hypomotility and constipation
- Increased gastrin secretion and (?) peptic ulcer disease
- Pancreatitis
- Acute and chronic renal insufficiency
- Nephrogenic diabetes insipidus
- Distal renal tubular acidosis
- Nephrolithiasis
- Shortening of the QT interval
- Corneal calcium deposition (band keratopathy)

شکل : مرور تظاهرات هیپر کلسمی

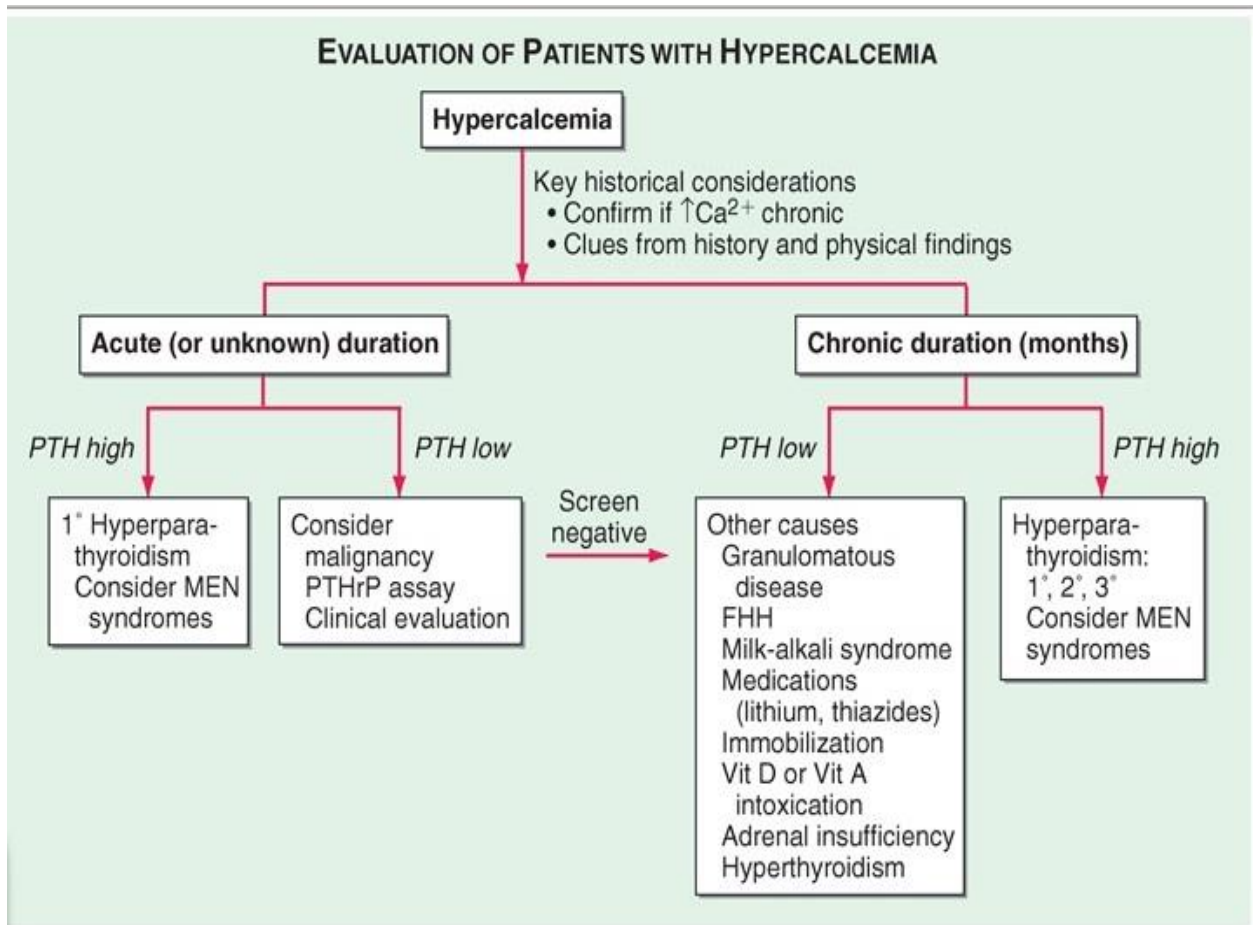
● تشخیص :

بعد از تشخیص بالینی ، علایم آزمایشگاهی را بررسی می کنیم :

- قدم اول : آیا هیپرکلسمی هست یا نه ؟
- قدم دوم : اندازه گیری PTH
- قدم سوم : اندازه گیری PTHrP
- قدم چهارم : اندازه گیری Vit D
- قدم پنجم : اگر در موارد بالا اختلال وجود نداشت دنبال سایر علل نادر می گردیم



✓ الگوریتم تشخیصی:



• درمان :

بستگی به سطح کلسیم و علت آن دارد .

✓ Approach به درمان هیپرکلسمی :

1. مفیدترین درمان هیدراسیون با سالین : اگر بیمار دچار نارسایی کلیه بود ، دیورتیک هم تجویز می شود .
2. داروهایی که باعث کاهش bone resorption می شوند : کلسی تونین ، Bisphosphonates و plicamycin
3. کاهش بازجذب کلسیم روده در مواردی که فرد هیپو ویتامینوز باشد مثلا در مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و کورتیکواستروئیدها
4. Gallium nitrate
5. دیالیز در موارد شدید هیپرکلسمی مقاوم به درمان

نویسندگان: الهام ذهبی و اعظم قزی

