

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

Επικίνδυνη υπερασβεστιαμία σε ασθενή με υποπαραθυρεοειδισμό

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος (milk alkali syndrome) αποτελεί σήμερα την τρίτη αιτία υπερασβεστιαμίας. Συνήθως, αφορά σε ηλικιωμένες γυναίκες με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και αποδίδεται στη χρήση σκευασμάτων ανθρακικού ασβεστίου με σύγχρονη λήψη βιταμίνης D για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Περιγράφεται περίπτωση νεαρής ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό (ως επιπλοκή προηγηθείσας ολικής θυρεοειδεκτομής), η οποία εμφάνισε έκδηλη υπερασβεστιαμία, αλκάλωση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω μακροχρόνιας θεραπείας υποκατάστασης με ανθρακικό ασβέστιο και βιταμίνη D.

Η ολική θυρεοειδεκτομή σε μικρό ποσοστό (1–3%) συνοδεύεται από μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό, η θεραπεία του οποίου συνίσταται στην εφ' όρου ζωής χορήγηση ανθρακικού ασβεστίου (1,5–3 g ημερησίως) και ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D (0,5–2 μg ημερησίως), με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων Ca μεταξύ 8,0–8,5 mg/dL.¹ Στα άτομα με φυσιολογική λειτουργία των παραθυρεοειδών, η από του στόματος πρόσληψη >2 g στοιχειακού ασβεστίου έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος (milk alkali syndrome) (υπερασβεστιαμία, αλκάλωση και νεφρική ανεπάρκεια), το οποίο αποτελεί πλέον την τρίτη αιτία υπερασβεστιαμίας.²

Περιγράφεται περίπτωση νεαρής ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό, ως επιπλοκή ολικής θυρεοειδεκτομής πραγματοποιηθείσας πριν από μια πενταετία, η οποία εμφάνισε επικίνδυνη υπερασβεστιαμία και τις υπόλοιπες εκδηλώσεις του συνδρόμου ως αποτέλεσμα της μακροχρόνιας θεραπείας με ανθρακικό ασβέστιο και βιταμίνη D.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ασθενής 44 ετών, γυναίκα, με ατομικό αναμνηστικό υποπαραθυρεοειδισμού ως επιπλοκή ολικής θυρεοειδεκτομής, η οποία πραγματοποιήθηκε πριν από μια πενταετία, σε θεραπεία

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(6):819–822
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(6):819–822

Κ. Μπακαλάκου,
Ι. Ιωαννίδης,
Ν. Κομιτόπουλος

Β' Παθολογική Κλινική,
«Κωνσταντοπούλειο» Γενικό Νοσοκομείο
Ν. Ιωνίας, Αθήνα

Hypercalcemia in a young female
with hypoparathyroidism

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανθρακικό ασβέστιο
Βιταμίνη D
Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος
Υπερασβεστιαμία
Υποπαραθυρεοειδισμός

Υποβλήθηκε 3.5.2011
Εγκρίθηκε 10.6.2011

υποκατάστασης με 3 δισκία ημερησίως γαλακτογλυκονικού και ανθρακικού ασβεστίου (5,23+0,8 g) και 2 μg άλφα καλσιδόλης την ημέρα, μεταφέρθηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του Νοσοκομείου σε συγχυτική κατάσταση με έκδηλη μυϊκή αδυναμία και επεισόδια εμέτου από 24ώρου. Η ασθενής ανέφερε διάχυτες μυαλγίες, δυσκοιλιότητα και ολιγουρία πριν από 1 εβδομάδα.

Κατά τη φυσική εξέταση, η ασθενής ήταν ωχρή, με θερμοκρασία 36,8 °C, 75 σφύξεις/μίν και αρτηριακή πίεση 110/70 mmHg. Δεν παρατηρήθηκαν οιδήματα στα κάτω άκρα ενώ και η σπαργή του δέρματος ήταν μειωμένη. Από την ακρόαση του θώρακα και της καρδιάς δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Η κοιλία ήταν ευπίεστη, μαλακή, με ψηλαφητό ήπαρ περί το 1,5 cm κάτωθεν του πλευρικού τόξου χωρίς ψηλαφητό σπλήνα. Η εξέταση των μαστών δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Δεν ανευρέθηκαν ψηλαφητοί λεμφαδένες. Η ασθενής είχε διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (κλίμακα Γλασκώβης 9) με έκδηλη μείωση της μυϊκής ισχύος (κυρίως των κάτω άκρων), ενώ οι κόρες ήταν ισομεγέθεις και αντιδρώσες στο φως.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο (πίν. 1) διαπιστώθηκε υπερασβεστιαμία (Ca 20,4 mg/dL, φυσιολογικές τιμές 8,5–10,1), νεφρική ανεπάρκεια και μεταβολική αλκάλωση (pH: 7,48, HCO₃⁻: 34 mEq/L).

Λόγω της νευρολογικής συμπτωματολογίας, η ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία ήταν χωρίς

Πίνακας 1. Εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο.

Hct (%)	36,9
Hb (g/dL)	11,5
Λευκά (/μL)	10.610
Πολυμορφοπύρρηνα (/μL)	4.170
Αιμοπετάλια (/μL)	335.000
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,8
Ουρία (mg/dL)	73
Ασβέστιο (mg/dL)	20,4
Φωσφόρος (mg/dL)	4
Κάλιο (mmol/L)	3,9
Νάτριο (mmol/L)	136
Σφαιρίνες (g/dL)	3,2
CRP (mg/L)	3
ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ	
pH: 7,48, pCO ₂ : 52 mmHg, HCO ₃ ⁻ : 34 mEq/L	

παθολογικά ευρήματα. Ακολούθησε υπερηχογράφημα νεφρών, στο οποίο οι νεφροί παρουσίαζαν φυσιολογικό μέγεθος και δεν αποκαλύφθηκε αποφρακτική ουροπάθεια ως αιτία της ολιγουρίας και της νεφρικής ανεπάρκειας.

Στο πλαίσιο διερεύνησης της υπερασβεστιαμίας πραγματοποιήθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος (πίν. 2).

Πίνακας 2. Ειδικός έλεγχος για τη διαφορική διάγνωση της υπερασβεστιαμίας.

PTH (pg/mL)	6,9
TSH (μU/mL)/FT4 (ng/dL)	1,56/1,58
sACE (U/L)	20
Mantoux	Αρνητική
CEA, AFP, Ca 19-9, Ca 15-3, Ca 125	Αρνητικά
Μαστογραφία	Αρνητική
CT θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας	Αρνητικές
Σπινθηρογράφημα οστών	Αρνητικό
c-ANCA, p-ANCA, ANA	Αρνητικά

Πίνακας 3. Διακύμανση εργαστηριακών ευρημάτων.

Ημέρες	Na ⁺ mmol/L	K ⁺ mmol/L	HCO ₃ ⁻ mEq/L	Ουρία mg/dL	Cr mg/dL	Ca mg/dL	P mg/dL
1η	136	3,9	34	73	1,8	20,4	4,0
2η	141	3,9	36	77	1,7	14,9	3,0
3η	141	3,8	30	62	1,6	10,9	1,4
4η	144	4,0	25	36	1,2	8,7	1,4
6η	142	3,9	17	36	1,2	8,3	2,4
8η	142	4,4	17	37	1,0	9,3	4,0

Κ: Κάλιο ορού, Na: Νάτριο ορού, Ca: Ασβέστιο ορού, Cr: Κρεατινίνη ορού, P: Φωσφόρος ορού

Τα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) ήταν μειωμένα (6,9 pg/mL, φυσιολογικές τιμές 10–93), ενώ τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών ήταν φυσιολογικά.

Για την πιθανότητα ύπαρξης νεοπλασίας διενεργήθηκε μαστογραφία (η οποία ήταν φυσιολογική), αξονική τομογραφία θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας (χωρίς ανάδειξη παθολογικών ευρημάτων), ακτινολογική οστική απεικόνιση (φυσιολογική). Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων δεν ανέδειξε παρουσία μονοκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας και τα επίπεδα των επιθηλιακών δεικτών νεοπλασίας ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Συνεπώς, το ενδεχόμενο νεοπλασίας απομακρύνθηκε από τη διαφορική διαγνωστική σκέψη.

Τα κοκκιωματώδη νοσήματα –η φυματίωση, η κοκκιωματώση Wegener, η σαρκοείδωση, τα λεμφώματα και η ιστοπλάσωση– αποκλείστηκαν λόγω απουσίας κλινικών εκδηλώσεων και επειδή ο απεικονιστικός έλεγχος, η δερμοαντίδραση Mantoux, ο ανοσολογικός έλεγχος και τα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου του ορού (sACE) ήταν φυσιολογικά.

Με βάση τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα και αφού αποκλείστηκαν τα άλλα αίτια υπερασβεστιαμίας τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος.

Η υπερασβεστιαμία αντιμετωπίστηκε με δίαιτα χαμηλού ασβεστίου, διακοπή των φαρμακευτικών σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, χορήγηση φυσιολογικών ορών και ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης (20 mg ανά 12ωρο). Ο φυσιολογικός ορός χορηγήθηκε σε ώσεις του 1 L μέσα σε μία ώρα (3 ώσεις ημερησίως). Με τους θεραπευτικούς χειρισμούς, η ασθενής παρουσίασε ταχεία αποκατάσταση του επιπέδου συνείδησης και σταδιακή εργαστηριακή βελτίωση (πίν. 3).

Με φυσιολογικό πλέον Ca εστάλη δεύτερη τιμή PTH, η οποία ήταν 7,6 pg/mL, επιβεβαιώνοντας τον υποπαραθυρεοειδισμό.

Η ασθενής έλαβε εξιτήριο μετά από 8 ημέρες νοσηλείας σε άριστη κλινική κατάσταση, με πλήρη διόρθωση της υπερασβεστιαμίας και αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και της οξεοβασικής ισορροπίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συνύπαρξη υπερασβεστιαμίας, αλκάλωσης και νεφρικής ανεπάρκειας στις αρχές του 20ού αιώνα ήταν συχνή

σε ασθενείς θεραπευόμενους για γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, στο πλαίσιο του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος. Θεραπεία εκλογής του πεπτικού έλκους από το 1910 αποτελούσε το σχήμα Sippy, δηλαδή η συγχορήγηση υπέρμετρων ποσοτήτων γάλακτος και σκευασμάτων αλκαλικών αντιόξινων.³ Οι πρώτες αναφορές για τις επιπλοκές της θεραπείας Sippy διατυπώθηκαν από τους Hardt και Rivers το 1923, οι οποίοι συσχέτισαν την αγωγή γάλακτος-αλκάλειος με την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας και αλκάλωσης, ενώ 13 χρόνια αργότερα ο Core πρόσθεσε και την υπερασβεστιαμία, διαμορφώνοντας έτσι τη χαρακτηριστική εργαστηριακή τριάδα του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος (milk alkali syndrome).^{4,5} Με τη χρήση των H₂ ανταγωνιστών και των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στη θεραπεία του πεπτικού έλκους η συχνότητα του συνδρόμου μειώθηκε ραγδαία και το διάστημα 1985–1989 αποτελούσε σπάνια αιτία υπερασβεστιαμίας (<2%).⁶ Τα τελευταία όμως χρόνια παρατηρείται επανεμφάνιση της παθολογικής αυτής οντότητας, οφειλόμενη στην ευρεία χρήση σκευασμάτων ανθρακικού ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.⁷ Μελέτες που έχουν διεξαχθεί την τελευταία δεκαετία καταδεικνύουν ότι το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος αποτελεί την τρίτη αιτία υπερασβεστιαμίας και τη δεύτερη πιο συχνή αιτία βαριάς υπερασβεστιαμίας.²

Η χορήγηση <2 g στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως γενικά θεωρείται ασφαλής. Εν τούτοις, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών που ανέπτυξαν το σύνδρομο, λαμβάνοντας ανθρακικό ασβέστιο στη συνιστώμενη ποσότητα.

Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι περίπλοκη και όχι πλήρως διευκρινισμένη. Οι συνιστώσες του συνδρόμου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και καθεμιά αποτελεί τόσο το αίτιο όσο και το αποτέλεσμα των υπολοίπων. Η σύγχρονη χορήγηση ανθρακικού ασβεστίου και βιταμίνης D αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με τη μειωμένη σπειραματική διήθηση οδηγούν σε υπερασβεστιαμία. Η υπερασβεστιαμία προκαλεί σειρά διαταραχών: (α) Αύξηση του τόνου των νεφρικών αγγείων με απ' ευθείας αγγειοσυσπασση του προσαγωγού αρτηριδίου, οδηγώντας σε μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης και κατά συνέπεια της νεφρικής απέκκρισης του Ca, (β) αύξηση της νεφρικής απώλειας Na και ύδατος, (γ) αναστολή της αδενοκυκλάσης στα αθροιστικά σωληνάκια, με αποτέλεσμα μείωση της ανταπόκρισης των υποδοχέων

στην αντιδιουρητική ορμόνη και εκδήλωση νεφρογενούς άποιου διαβήτη που επιδεινώνει την αφυδάτωση, μειώνοντας περαιτέρω τη σπειραματική διήθηση, (δ) καταστολή της έκκρισης της παραθορμόνης, η οποία σε συνδυασμό με την υποογκαιμία και τη συνοδό προνεφρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει την απορρόφηση των διττανθρακικών και οδηγεί σε αλκάλωση.^{8,9}

Η αλκάλωση, ενεργοποιώντας την απορρόφηση του ασβεστίου από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, μειώνει τη νεφρική απέκκρισή του και οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσής του.¹⁰

Η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια φαίνεται ότι είναι επιβαρυντικός παράγοντας όχι μόνο για την εμφάνιση αλλά και για την εξέλιξη της νόσου. Δεν αποτελεί όμως αναγκαία προϋπόθεση, καθώς το σύνδρομο παρατηρείται και σε άτομα με προηγουμένως φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η βαρύτητα της νόσου ποικίλλει και είναι ανεξάρτητη από τη δοσολογία των χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων.⁶ Το ιστορικό λήψης ανθρακικού ασβεστίου, η κλινική εικόνα, τα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα, τα επίπεδα PTH και ο απεικονιστικός έλεγχος για τον αποκλεισμό νεοπλασιών ή κοκκιωματωδών νοσημάτων θέτουν τη διάγνωση του συνδρόμου.

Η θεραπευτική προσέγγιση απαιτεί τη διακοπή των υπεύθυνων φαρμάκων, την αποκατάσταση της υποογκαιμίας και την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του ασβεστίου. Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και διουρητικών της αγκύλης συνήθως είναι επαρκής για την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Ωστόσο, περιγράφονται περιπτώσεις με μόνιμες λειτουργικές και μορφολογικές νεφρικές βλάβες.^{11,12} Η συνολική ποσότητα των χορηγούμενων υγρών εξατομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και τα συνυπάρχοντα νοσήματα.

Η περιγραφόμενη περίπτωση υπερασβεστιαμίας σε νέα γυναίκα, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και κυρίως με μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό, επισημαίνει την αναγκαιότητα για ελεγχόμενη και προσεκτική χορήγηση σκευασμάτων ανθρακικού ασβεστίου και βιταμίνης D λόγω αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες (νεφρική ανεπάρκεια, χρήση διουρητικών).

ABSTRACT

Hypercalcemia in a young female with hypoparathyroidism

K. BAKALAKOU, I. IOANNIDIS, N. KOMITOPOULOS

*Second Department of Internal Medicine, "Konstantopoulio" General Hospital, Nea Ionia, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(6):819–822*

Milk alkali syndrome appears to be the third most common cause of hypercalcemia, reported as a complication of treatment with calcium especially in elderly osteoporotic patients with renal insufficiency. One case is reported here of hypercalcemia, alkalosis and renal failure in a young female patient with hypoparathyroidism who was receiving calcium carbonate and vitamin D as substitution therapy.

Key words: Calcium carbonate, Hypercalcemia, Hypoparathyroidism, Milk alkali syndrome, Vitamin D

Βιβλιογραφία

1. THOMUSCH O, MACHENS A, SEKULLA C, UKKAT J, BRAUCKHOFF M, DRALLA H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003, 133:180–185
2. PICOLOS MK, ORLANDER PR. Calcium carbonate toxicity: The updated milk-alkali syndrome; report of 3 cases and review of the literature. *Endocr Pract* 2005, 11:272–280
3. SIPPY BW. Landmark article May 15, 1915: Gastric and duodenal ulcer. Medical cure by an efficient removal of gastric juice corrosion. *JAMA* 1983, 250:2192–2197
4. HARDT LL, RIVERS AB. Toxic manifestations following the alkaline treatment of peptic ulcer. *Arch Intern Med* 1923, 31:171–180
5. COPE CL. Base changes in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalies. *Clin Sci* 1936, 2:287–300
6. BEALL DP, SCOFIELD RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 1995, 74:89–96
7. ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ Κ, ΚΟΜΙΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν, ΠΟΛΥΖΟΥ Α, ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ Ι, ΒΑΡΣΑΜΗΣ Ε. Milk-alkali syndrome: Επανεμφάνιση μιας παλαιάς οντότητας. *Ιατρικά Χρονικά* 2009, 36:237–240
8. KOLYVANOS U, KÄSER L, VETTER W. Hypercalcemia. *Praxis (Bern 1994)* 2003, 92:1567–1571
9. FELSENFELD AJ, LEVINE BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1:641–654
10. SUTTON RA, WONG NL, DIRKS JH. Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney. *Kidney Int* 1979, 15:520–533
11. BUSHINSKY DA, MONK RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet* 1998, 352:306–311
12. CARUSO JB, PATEL RM, JULKA K, PARISH DC. Health-behavior induced disease: Return of the milk-alkali syndrome. *J Gen Intern Med* 2007, 22:1053–1055

Corresponding author:

K. Bakalakou, 50 Florinis street, GR-143 42 N. Philadelphia, Greece
e-mail: kbacalakou@gmail.com