

Nezvyčajná príčina hyperkalciémie u adolescentky

MUDr. Eva Vitáriušová, PhD.¹, MUDr. Daniela Virgová², MUDr. Róbert Králik, PhD.³, MUDr. Jozef Babala, PhD.⁴,
prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.¹, doc. MUDr. Ľudmila Košťálová, CSc.¹

¹Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

²Pediatricko-endokrínologická ambulancia, Levice

³Klinika onkologickej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

⁴Klinika detskej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Diferenciálna diagnostika hyperkalciémie zahŕňa širokú škálu endokrinných a obličkových ochorení, ale aj raritných, geneticky podmienených porúch senzorov kalciových receptorov a koreceptorov fosfátového metabolizmu. Preto nevyhnutnou súčasťou hodnotenia kalciového metabolizmu je súčasné vyšetrenie metabolizmu fosforu. Tak ako poukazujeme v nasledujúcej kazuistike, hyperkalciémia s chudobným klinickým obrazom v dôsledku hyperparatyreózy môže byť spôsobená solitárnym adenómom prištítných teliesok. Adenóm sa v zriedkavých prípadoch združuje s inými endokrinopatiami v MEN syndróme. Mierna, klinicky asymptomatická hyperkalciémia (do 3 mmol/l) môže ostať často nepoznaná. Až vyššia kalciémia sa začína postupne prejavovať patognomickými príznakmi v oblasti kardiovaskulárneho, uropoetického, nervového a gastrointestinálneho aparátu. Symptomatológia je modifikovaná základným, hyperkalciémiu vyvolávajúcim ochorením. V liečbe sa využíva hyperhydratácia, diuretiká, bisfosfonáty a cinacalcet.

Kľúčové slová: calcium, prištítna telieska, parathormón, hyperkalciémia, adenóm

Unusual case of hypercalcaemia in an adolescent girl

The differential diagnosis of hypercalcaemia includes a wide spectrum of endocrine and renal diseases, as well as inherited disorders of calcium-sensing receptors and co-receptors of the phosphate regulation cascade. Hence, the simultaneous examination of phosphate metabolism is an essential part of the evaluation of calcium derangements. Herein, we present a case of hypercalcaemia due to hyperparathyroidism caused by a solitary parathyroid adenoma. In rare cases, parathyroid adenoma may be associated with other endocrine disorders as part of a MEN syndrome. Mild hypercalcaemia (up to 3 mmol/l) without significant clinical symptoms may remain unrecognised. If the calcium concentration exceeds 3 mmol/l, pathognomic cardiovascular, uropoetic, nervous and gastrointestinal symptoms manifest. Symptoms may be modified by the primary hypercalcaemia-inducing disease. Treatment options include hyperhydration, diuretics, bisphosphonates and cinacalcet.

Key words: calcium, parathyroid gland, parathormone, hypercalcaemia, adenoma

Pediatr. prax, 2018;19(6):279-282

Úvod

Kalcium zohráva nezastupiteľnú úlohu pri mnohých procesoch v organizme, je dôležité na správne fungovanie nervosvalových spojení a ako základný stavebný prvok skeletu. Jeho koncentrácia v sére sa pohybuje od 2,2 – 2,6 mmol/l, pričom za fyziologických okolností do biologických dejov vstupuje frakcia ionizovaného kalcia, ktorá je rozhodujúca pre neuromuskulárnu dráždivosť v rozmedzí od 1,1 – 1,3 mmol/l. **Parathormón (PTH)** je najdôležitejším a najúčinnjším hormónom metabolizmu kalcia. V tenkom čreve zvyšuje jeho vstrebávanie, v kosti navodzuje jeho uvoľnenie z kostnej hmoty, v obličke účinok parathormónu spočíva vo vstrebávaní kalcia z glomerulárnej tekutiny (1). S metabolizmom kalcia je úzko spätý metabolizmus fosforu. Parathormón mobilizuje fosfor z kostí, zvyšuje jeho vstrebávanie v čreve a prostredníctvom

fibroblastového rastového faktora 23 (FGF23) a jeho koreptora Klotho vedie k fosfatúrii (2). **Hyperkalciémiu** definujeme ako vzostup koncentrácie celkového kalcia v sére > 2,7 mmol/l. O ťažkej hyperkalciémii hovoríme, ak je koncentrácia kalcia 3 mmol/l, o malignej, ak kalciémia presiahne 3,5 mmol/l. Mierna hyperkalciémia môže ostať často nepoznaná, až pri kalciémii od 3 mmol/l sa začína postupne prejavovať príznakmi (1, 3, 4). Hyperkalciémia poškodením tubulárnych buniek obličiek znižuje ich koncentračnú schopnosť s rozvojom polyúrie, urolitiázy a nefrokalcinózy, až so vznikom renálnej insuficiencie. Z gastrointestinálnych príznakov dominujú neprospevanie, obstipácia, rozvoj vredovej choroby žalúdka a duodena a pankreatitídy. Kardiovaskulárne príznaky sa manifestujú arytmiami. Medzi najzávažnejšie komplikácie patrí fibrilácia komôr, zástava srd-

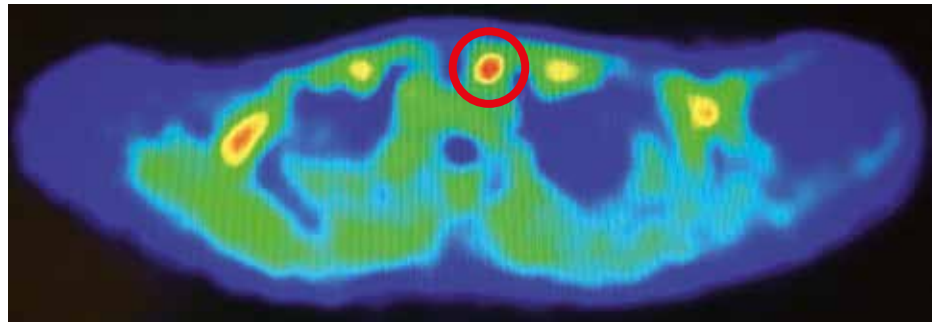
ca v systolickej fáze. Dôsledkom hyperkalciémie môže byť aj rozvoj arteriálnej hypertenzie. Z neurologických príznakov sa opisuje cefalea, parestézie, hyporeflexia, svalová slabosť, abnormity EEG (3, 4). Klinický obraz modifikujú symptómy základného ochorenia. Liečba samotnej hyperkalciémie spočíva vo viacerých postupoch. V prvom rade sa využíva infúzia izotonického roztoku NaCl, ktorý znižuje vstrebávanie kalcia v obličke, pričom sa po infúzii podáva furosemid, ktorý navyše zvyšuje kalciúriu (3). Ak je príčinou hyperkalciémie osteoklastická kostná aktivita, môže sa využiť podľa niektorých literárnych zdrojov subkutánne podávanie kalcitonínu, na ktorý však rýchlo vzniká rezistencia. Efektívnejšia sa ukazuje liečba bisfosfonátmi, ktoré indukujú osteoklastickú apoptózu a sú tak inhibítormi kostnej resorpcie (4). Z najnovších preparátov sa odporúča cinacalcet, ktorý

mení konfiguráciu receptora kalciového senzora, ten sa tak stáva citlivejším na sérové kalcium (4). Súčasne je nevyhnutné riešenie základnej príčiny hyperkalcémie.

Kazuistika

Takmer 17-ročné dievča bolo od januára 2016 v sledovaní rajónneho endokrinológa pre hyperventilačné stavy, od mája toho istého roku sa u nej opakovanne náhodne zistila hyperkalcémia (2,43 a 2,86 mmol/l; norma 2,25 – 2,85 mmol/l) pri vysokých koncentráciách parathormónu 90 a 137 pg/ml (norma 15 – 65 pg/ml). Stav sa vyhodnotil ako hyperparatyreóza. V auguste 2016 sa v rajónnej fakultnej nemocnici vykonala scintigrafia prištítnych teliesok, ale bez nálezu adenómu či hyperplázie. Následne bola pacientka vo veku takmer 18 rokov (február 2017) hospitalizovaná s cieľom doriešenia stavu na Detskej klinike Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu detských chorôb. V čase prijatia na naše pracovisko bolo dievča primeranej výživy, bez známkov kostných deformít, bez prejavov zvýšenej neuromuskulárnej dráždivosti, s ukončeným pubertálnym vývojom, na koži nemala kalcifikácie, na krku sme rezistenciu nehmatali, krvný tlak bol vo fyziologickom rozmedzí. Aj na našom pracovisku dominovala v laboratórnom náleze hyperkalcémie 2,96 mmol/l s hyperkalcúriou 1,02, na podklade hyperparatyreózy (parathormón 168,3 pg/ml). Laboratórny nález nepreukázal zmeny v renálnych funkciách, bola euglykemická, nemala komplikácie hyperkalcémie v zmysle nefrokalcinózy. Sonografický nález na štítnej žľaze bol bez patológie, detegovala sa však hypoechogénna vaskularizovaná štruktúra v oblasti dolného ľavého prištítného telieska. Preto sme doplnili špecializované scintigrafické vyšetrenie PET/CT s fluorocholínom, ktoré potvrdilo adenóm ľavého dolného prištítného telieska. Scintigrafický nález ilustruje obrázok 1. Pacientka nemala iné príznaky sponujúce na MEN syndróm. Jej osobná anamnéza bola bez pozoruhodností, pôrodné parametre boli primerané, sledovaná bola endokrinológom, ktorý zachytil hyperkalcémiu, ortopédom pre cervikokalgický syndróm. Menštruačný cyklus mala pravidelný. Prvostupňoví príbuzní

Obrázok 1. Vyšetrenie PET/CT s fluorocholínom – adenóm ľavého dolného prištítného telieska



Tabuľka 1. Laboratórne nálezy počas priebehu sledovania u pacientky

	Rajónny endokrinológ	Národný ústav detských chorôb			
	Máj 2016	Február 2017	18. 4. 2017	19. 4. 2017	20. 4. 2017
Kalcium (2,25 – 2,85 mmol/l)	2,43..2,86	2,96	2,98	Operačná extirpácia ľavého dolného prištítného telieska	2,38
Ionizované kalcium			1,05		1,18
Fosfor (0,66 – 1,8 mmol/l)		0,99			0,98
Parathormón (15– 65 pg/ml)	90..137	168,3	145,3		14,8
Ca/kreatinín v moči (0 – 0,7)		1,02			

netrpeli na onkologické ani endokrinologické ochorenia.

V apríli 2017 potvrdili predoperačné vyšetrenia hyperkalcémiu (2,98 mmol/l) s vysokou koncentráciou parathormónu (145,3 pg/ml) a následne podstúpila operačný výkon – paratyreoidektómii. Počas operácie sa pod dolným pólom štítnej žľazy našlo patologicky zmenené prištítné teliesko veľkosti 15 x 8 x 8 mm, ktoré zodpovedalo scintigrafickému, ale aj sonografickému nálezu. Uvedené zmenené prištítné teliesko sme extirpovali. Histologicky sa potvrdil adenóm. Ostatné prištítné telieska boli normálnej veľkosti a vzhľadu, ponechali sme ich *in situ*. Priebeh operácie, ako aj bezprostredné pooperačné obdobie boli bez komplikácií, pozorovali sme pokles kalcémie (2,38 mmol/l) a koncentrácie parathormónu (14,8 pg/ml). V ďalšom období počas ambulantnej starostlivosti bolo dievča bez ťažkostí, normokalcemické, ostalo v sledovaní endokrinológa, bez nutnosti liečby. Laboratórne nálezy počas priebehu sledovania sumarizuje tabuľka 1.

Diskusia

Diferenciálna diagnostika hyperkalcémie zahŕňa širokú škálu ochorení, tak ako to vyplýva zo zložitých regulač-

ných mechanizmov metabolizmu kalcia. Okrem primárnych ochorení prištítnych teliesok, ktorým sa venujeme v diskusii, sa môže nadprodukcia parathormónu vyvinúť druhotne ako kompenzačný mechanizmus pri dlhodobej hypokalcémii. Z ďalších stavov treba uviesť predovšetkým sekundárnu hyperkalcémiu pri onkologických ochoreniach v dôsledku zvýšeného uvoľňovania kalcia z kostí pri osteolytických tumoroch alebo metastázach, ale aj pri paraneoplastickej produkcii parathormónu. Hyperkalcémia sprevádza intoxikáciu vitamínom D, granulomatózne choroby a niektoré endokrinopatie, ako napríklad Addisonovu chorobu, tyreotoxikózu a feochromocytóm (4). V ostatnom čase sa pozornosť upriamila na raritné, geneticky podmienené príčiny hyperkalcémie. Do tejto skupiny patria **inaktivačné mutácie receptorov kalciových senzorov**. Ide o dedičnú poruchu orgánového senzora pre kalcium, pri ktorej hyperkalcémiu hodnotí senzor ako normokalcémiu až hypokalcémiu, a tak trvalo stimuluje prištítné telieska k produkcii parathormónu aj vtedy, keď sú už koncentrácie kalcia v sére vysoké. Doteraz bolo opísaných približne 150 mutácií génu pre kalciový senzor na 3. chromozóme (5). Ak sú pacienti nosičmi mutácie v heterozygot-

nom stave, ochorenie sa prejaví ako familiárna benígna hypokalcierická hyperkalciémia s poruchou vylučovania kalcia obličkami, s následnou celoživotnou hyperkalciémiou. Parathormón má normálnu biologickú aktivitu, je mierne zvýšený. Kalcium sa neukladá do parenchýmu obličiek a nevyvíja sa tak urolitiáza. Symptomatológia je menlivá, stav zväčša nevyžaduje liečbu (6). V homozygotnej forme sa mutácie manifestujú ťažkou až letálnou formou primárnej novorodeneckej hyperparatyreózy so život ohrozujúcou hyperkalciémiou (5, 6). Už v novorodeneckom veku sa prejavuje neprospievanie, obstipácia, svalová atónia, závažná hyperkalciémia a hypofosfatémia, koncentrácie parathormónu sú významne zvýšené. Stav je asociovaný s početnými fraktúrami, ktoré neraz vzniknú *in utero* alebo počas pôrodu, následkom deformity hrudníka je perinatálna asfyxia. Terapeutickým riešením je extrakcia všetkých štyroch prištítnych teliesok, s predoperačnou úpravou hyperkalciémie (5, 6). U niektorých pacientov s miernejším postihom sa terapeuticky využíva cinacalcet (5).

Z najnovších poznatkov vyplývajú údaje, že aj poruchy metabolizmu fosforu úzko súvisia s hyperkalciémiou. Experimentálne myši, u ktorých sa knockoval **gén pre Klotho**, vykazovali nadmernú tvorbu vitamínu D pre chýbajúci supresívny efekt FGF 23 na hydroxyláciu vitamínu D. Tento stav následne vedie k hyperkalciémii a hyperfosfatémii a ich orgánovým následkom (2). U pacientov s mutáciami v géne pre Klotho, ktoré vedú k strate funkcie tohto koreceptora, sa opisuje vznik ektopických a vaskulárnych kalcifikácií. Títo jedinci vykazovali rovnaké patologické javy ako myši s deficitom Klotho, bola u nich opísaná hyperkalciémia, hyperfosfatémia a vysoké koncentrácie vitamínu D (7).

Primárna hyperparatyreóza, tak ako to bolo v prípade predkladanej kazuistiky, je hyperkalciemizujúci stav vyvolaný primárne poruchou prištítnych teliesok. Postihnutých je 2 – 5 z 100 000 detí, z toho solitárny adenóm tvorí asi 80 – 85 % prípadov a difúzna hyperplázia 15 – 20 % (8). Solitárny adenóm sa vyskytuje väčšinou izolovane, ale môže byť súčasťou MEN syndrómu (pozri ďalší text).

Vznik adenómu je vyvolaný somatickou mutáciou v bunkách prištítnych teliesok. Najčastejšie opísané mutácie boli nájdené v týchto chromozomálnych lokalizáciách: 1q-pter (70 % adenómov), 6q (30 % adenómov) a 15q (30 % adenómov). Postihuje častejšie dievčatá vo vekovej skupine od 3 – 19 rokov, priemerný vek postihnutia je 12 rokov. Dlhodobá nadmerná produkcia parathormónu pri primárnej hyperparatyreóze zvyšuje odbúravanie kostného minerálu, vedie k nadmernému vstrebávaniu kalcia v obličkách a k nadmernej syntéze aktívnej formy vitamínu D. Popri vysokých koncentráciách parathormónu sú dôsledkom hyperkalciémie, hyperkalciúria, hypofosfatémia a strata kortikálnej kosti. Klasickými osteologickými zmenami je uzurácia kostí, hlavne subperiostálne, vznikajú mnohopočetné kostné cysty, tzv. hnedé tumory, najčastejšie lokalizované v oblasti metakarpov, na rebrách a na kostiach panvy. Na rozdiel od dospelých postihnutých jedincov je priebeh hyperparatyreózy zväčša symptomatický, predpokladá sa vyššia citlivosť cieľových tkanív na parathormón v detskom veku (9). Ostatné príznaky vyplývajú zo samotnej hyperkalciémie, orgánové komplikácie sú špecifikované až u 80 % detských pacientov (8). Diagnóza spočíva v dôkaze príznakov primárnej hyperparatyreózy, dopĺňa sa kombinované CT a scintigrafické vyšetrenie s pomocou ^{99m}Tc – MIBI (methoxyisobutyl isonitril) alebo cholínu, s cieľom spresniť lokalizáciu adenómu (4, 8, 9, 10). Liečbou adenómu je jeho chirurgické odstránenie, zatiaľ čo pri hyperplázii sa extirpujú všetky štyri telieska. Predoperačne je nevyhnutné korigovať hyperkalciémiu, postoperačne sa môže vyvinúť tzv. syndróm hladných kostí s akútnou hypokalcémiou, v neskoršom období sa suplemetáciou kalcia a vitamínu D udržiava normokalciémia (10). Primárna hyperparatyreóza môže byť súčasťou syndromologických jednotiek – **mnohopočetná endokrinná neoplázia 1 a 2A (MEN 1 a 2A)**, konkrétne najčastejšou zložkou MEN 1 syndrómu. Manifestuje sa hyperkalciémiou už okolo puberty. Na rozdiel od solitárneho adenómu, v prípade asociácie s MEN 1 syndrómom sa tumory objavujú podstatne skôr, a to medzi 20. – 25. rokom života. Klinické

príznaky vyplývajú z hyperkalciémie. Okrem toho vznikajú hyperfunkčné novotvary v hypofýze a endokrinnnej časti pankreasu. Najpravdepodobnejšou príčinou MEN 1 syndrómu je mutácia tumor supresorového génu, lokalizovaného na chromozóme 11q13. Ochorenie je autozomálne dominantné, incidencia je okolo 1 – 10/100 000 (11). Syndróm MEN 2A predstavuje kombináciu medulárneho karcinómu štítnej žľazy, hyperparatyreózy a feochromocytómu, pričom diagnóza sa akceptuje, ak sú u pacienta postihnuté aspoň dva systémy z troch. Spravidla v skorom detskom veku sa vyvíja hyperplázia C buniek štítnej žľazy secernujúcich kalcitonín, po 6. roku života môžu byť prítomné aj metastázy. Primárna hyperparatyreóza, ktorej organickým podkladom je hyperplázia prištítnych teliesok s neskoršou prestavbou na mnohopočetný adenóm, sa objavuje v 15 – 20 % prípadov, s vrcholom v 3. – 4. dekáde života. Autozomálne dominantné ochorenie je spôsobené mutáciami RET protoonkogénu na chromozóme 10q11. Dôležitý je genetický skrining, ktorý umožňuje stratifikáciu rizika, a tak načasovanie preventívneho odstránenia štítnej žľazy. Podľa najnovších odporúčaní je skrining RET génu nevyhnutný pri verifikovanom medulárnom karcinóme štítnej žľazy, feochromocytóme, marfanoidnej stigmatizácii a u pokrvných príbuzných postihnutých jedincov. Podľa lokalizácie mutácie sa pacienti delia do 3 skupín. Ak sa mutácia vyskytuje v kodóne 918, pacienti majú najvyššie riziko vzniku medulárneho karcinómu štítnej žľazy a totálna tyreoidektómia je indikovaná v prvom polroku života dieťaťa. Skupinu s vysokým rizikom predstavujú pacienti s mutáciou v kodónoch 634, 883. Odobratie štítnej žľazy sa odporúča do 5. roku života a/alebo podľa koncentrácie kalcitonínu. Pacienti s ostatnými mutáciami majú riziko mierne, je nevyhnutný sonografický monitoring krku a koncentrácií kalcitonínu od 5. roku života každých 6 mesiacov, načasovanie tyreoidektómie je medzi 5. a 10. rokom života. Sonografický a biochemický skrining primárnej hyperparatyreózy u detí s MEN 2A syndrómom s vysokým a miernym rizikom je potrebné začať od 11. roku života (12).

Záver

Napriek tomu, že klinické príznaky hyperkalcémie ostávajú dlho nepoznané, jej dôsledky môžu mať závažný charakter. Objasnenie príčin hyperkalcémie, tak ako poukazujeme v predkladanej kazuistike, vyžadujú medziodbovú komunikáciu s cieľom indikácie pomocných, predovšetkým zobrazovacích vyšetrení. Hyperkalcemizujúce stavy môžu byť spôsobené nielen poruchami endokrinných orgánov, vždy je potrebné komplexné vyšetrenie pacienta so zreteľom na obličkové ochorenia, ako aj na raritné, geneticky podmienené stavy. Nakoľko je metabolizmus oboch iónov spojený, je nevyhnutným krokom súbežné vyšetrenie koncentrácií kalcia a fosforu v sére, ich odpadov močom a paralelné laboratórne zhodnotenie jednotlivých regulačných pôsobkov. Tento fakt podčiarkuje skutočnosť komplexnosti

predkladanej problematiky a súčasnej komunikácie viacerých pediatrických odvetví pri riešení porúch kalciového a fosfátového metabolizmu.

Literatúra

1. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(Suppl 1):S23-30.
2. Reinhold GE. Update on FGF 23 and Klotho signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;432:56-65.
3. Lebl J, Taji EA, Koloušková S, et al. Poruchy metabolizmu skeletu. In: Lebl J, et al. *Dětská endokrinologie a diabetologie*. Praha, Czech republic: Galén; 2016:237-271.
4. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(4):508-515.
5. Guarnieri V, Canaff L, Yun FHJ. Calcium-sensing receptor (CASR) mutations in hypercalcemic states: studies from a single endocrine clinic over three years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1819-1829.
6. Allgrove J. The Parathyroid and Disorders of Calcium and Bone Metabolism. In: Brook P, et al. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2009:374-427.
7. Yuechi X, Zhongjie S. Molecular Basis of Klotho: From Gene to Functioning in Aging. *Endocr Rev*. 2015;36(2):174-193.
8. Anitha A, Babu K, Siddini V. Primary hyperparathyroidism in a child. *Indian J Nephrol*. 2015;25(3):171-173.
9. Roizen J, Levine MA. A meta-analysis comparing the biochemistry of primary hyperparathyroidism in youths to the biochemistry of primary hyperparathyroidism in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4555-4564.
10. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, Diagnosis and Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Children: New Trends. *Horm Res Paediatr*. 2015;83:365-375.
11. Pozo C del, García-Pascual L, Balsells M. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review of the literature. *Hormones*. 2011;10(4):326-331.
12. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma: Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.

MUDr. Eva Vitáriušová, PhD.

Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského
a Národného ústavu detských chorôb
Limbová 1, 831 01 Bratislava
vitariusova.eva@gmail.com