

BÖLÜM 12

HİPERKALSEMİ ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİSİ

Ahmet DİRİKOÇ¹
Şefika Burçak POLAT²

GİRİŞ

Serum kalsiyumun (Ca) plazmada dar bir aralıkta tutulması hücre bölünmesi ve adhezyonu, plazma membran bütünlüğünün korunması, protein sekresyonu, kas kontraksiyonu, nöronların uyarılması, glikojen metabolizması ve koagülasyon kaskadı için önemlidir (1). Serum Ca'un en önemli regülatörlerinden biri parathormondur (PTH). PTH 84 aminoasitlik bir polipeptidten oluşmaktadır (aktif olan kısmı NH₂-34). Serum Ca, 'Ca sensing receptor' (CasR) üzerinden PTH sekresyonunu düzenler. Serum Ca ve PTH arasında dik ve ters bir sigmoidal ilişki vardır (2). Serum Ca da artış; PTH degradasyonunda artış (bioinaktif metabolitlerin oluşması), PTH salınımında azalma ve paratiroid bez boyutunda azalmaya yol açarken serum Ca'da azalma PTH kodlayan gende aktivasyon, PTH mRNA stabilitesinde artış ile sonuçlanır (3). Hipokalsemi durumunda paratiroid hücre proliferasyonu ve paratiroid bezinin total sekreatuar kapasitesi artar, PTH'nun intraselüler degradasyonunu azalır ve bioaktif formu artar (3). Parthormonun Ca dışındaki diğer regülatörleri hipermagnezemi / uzun süreli hipomagnezemi, Serum fosfor (P) düzeyi, kalsitriol, fibroblast growth factor 23 (FGF23), prostaglandin, lityum ve katekolaminlerdir (β adrenerjik uyarı) (3).

Parathormonun kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri özellikle böbrekler ve kemik üzerindedir. PTH böbreklerde proksimal tübülde tip 1 (PTH/PTHrp) reseptörüne bağlanır ve fosfat reabsorbsiyonunu azaltır. Proksimal tübülde yine tip 1 reseptör üzerinden (CYP27B1) 25(OH)D-1 α OH enzim aktivitesini arttırır (4). Proksimal tübülden HCO₃ reabsorbsiyonu azalır. PTH ayrıca

Henlenin çıkan kolu ve distal tübüllerdeki reseptörlere bağlandığında Na/K/2 Cl kotransporterını uyarır ve NaCl reabsorbsiyon artışı ile birlikte Ca ve Mg geri emilimi de artar (4). Distal tübülde TRPV5 ekspresyonu artar ve bu da lüminal

¹ Doç. Dr., Ahmet DİRİKOÇ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., avector21@yahoo.com

² Doç. Dr., Şefika Burçak POLAT, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., burcakugurlu@gmail.com

Vitamin D intoksikasyonu Vitamin D ve kalsitriolün fazla kullanımına bağlı gelişebilir. Tedavide hidrasyon ve gerekirse steroid veya antirezorbtiif ajanlar kullanılabilir

PHPT dışında hipertiroidi (Kemik döngüsü ve rezorbsiyonu ↑), feokromositoma (PTHrp) üretimi, adrenal yetmezlik, VIPoma, Jansen's metafizeal konndrop-lazisi (PTHr1 aktive edici mutasyonu) gibi diğer endokrinolojik hastalılarda da hiperkalsemi görülebilir (33).

SONUÇ

Hiperkalsemi nispeten sık rastlanan bir klinik sorundur. Primer hiperparatiroidizm ve malignite hiperkalseminin en yaygın olan nedenlerindedir, bütün vakaların yüzde 90'ından fazlası bu iki sebep tarafından açıklanabilir. Bu yüzden hiperkalsemi için tanısal yaklaşım genellikle bu ikisi arasında ayırımı içerir. Tanı koyulduktan sonra tedavisine altta yatan hastalığa göre karar verilir.

KAYNAKLAR

- Walser M. Ion association: VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate, and protein in normal human plasma. *J. Clin. Invest.* 1961;40:723-730
- Potts JT Jr, Jueppner H: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: the proteins, their genes, and receptors., in Avioli LV, Krane SM. (eds): *Metabolic bone disease*, 3rd ed. New York, Academic Press, 1997, pp 51-84.
- Mayer GP, Keaton JA, Hurst JG, Habener JF. Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood. *Endocrinology.* 1979;104:1778-1784
- Friedman PA, Gesek FA. Cellular calcium transport in renal epithelia: Measurement, mechanisms, and regulation. *Physiol. Rev.* 1995;75:429-471
- Nordin BE, Peacock M. Role of kidney in regulation of plasma-calcium. *Lancet.* 1969;2:1280-1283.
- Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone.* 2013;54(2):250-7.
- Miao D, He B, Karaplis AC, Goltzman D. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J. Clin. Invest.* 2002;109:1173-1182
- Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008;473:218-224
- Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2001;2(2):203-216.
- Favus MF: Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus., in Coe FL, Favus MJ. (eds): *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York, Raven, 1992, pp 57
- Van de Graaf SFJ, Boullart I, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6 by 1 α ,25-dihydroxy Vitamin D3 and dietary Ca²⁺. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 2004;89-90:303-308
- Suva, L.J.; Winslow, G.A.; Wettenhall, R.E.; Hammonds, R.G.; Moseley, J.M.; Diefenbach-Jagger, H.; Rodda, C.P.; Kemp, B.E.; Rodriguez, H.; Chen, E.Y.; et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: Cloning and expression. *Science* 1987, 237, 893-896
- Yasuda T, Banville D, Hendy GN, Goltzman D. Characterization of the human parathyroid hormo-

- ne-like peptide gene. *J. Biol. Chem.* 1989;264:7720–7725
- Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991; 6: S51–S59
- Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002;17:N18–N23
- Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Rao DS, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Peacock M, Mosekilde L, Bouillon R, Lewiecki EM. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(2):340–350
- Yeh MW, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:1122–1129
- Mallette LE, Bilezikian JP, Heath DA, Aurbach GD. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore).* 1974; 53:127–146. [PubMed: 4361513]
- Shane E 2001 Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2:485–493.
- Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50:657–663.
- Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Ear J Endocrinol.* 2012; 166:1093–1100.
- Patten BM, et al. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1974; 80:182–193
- . Rubin MR, et al. An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH(1-84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem.* 2007; 53:1470–1476.
- Eastell R, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3570–3579
- Udelsman R, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3595–3606.
- Van Udelsman B, Udelsman R. Surgery in primary hyperparathyroidism: extensive personal experience. *J Clin Densitom.* 2013; 16:54–59
- . Khan AA, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3319–3325.
- Khan AA, et al. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2009; 15:705–713.
- Faggiano A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2011; 39:283–287
- Keutgen XM, et al. Calcimimetics versus parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism: retrospective chart analysis of a prospective database. *Ann Surg.* 2012; 255:981–985
- Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med.* 2004;115(4):69–70, 3–6
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366(6455):575–580
- Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012;45:954–63