



PUŁAPKI W NEUROLOGII

CHOROBY PRZYTARCZYC

prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska - Suchowierska

KLINIKA GERIATRII, CMKP WARSZAWA

Zakopane 16.11. 2017



Zakres poruszanych zagadnień

- **Wprowadzenie**
- **Niedoczynność przytarczyc: pierwotna, wtórna, rzekoma**
- **Nadczynność przytarczyc: pierwotna , wtórna, trzeciorzędowa**
- **Pierwotna nadczynność przytarczyc: jawna klinicznie " maski,, bezobjawowa**
- **Podsumowanie**



Pułapki w neurologii



Choroby przytarczyc

niedoczynność

pierwotna

wtórna

rzekoma

nadczynność

pierwotna

wtórna

trzeciorzędowa



Regulacja gospodarki wapniowo - fosforanowej

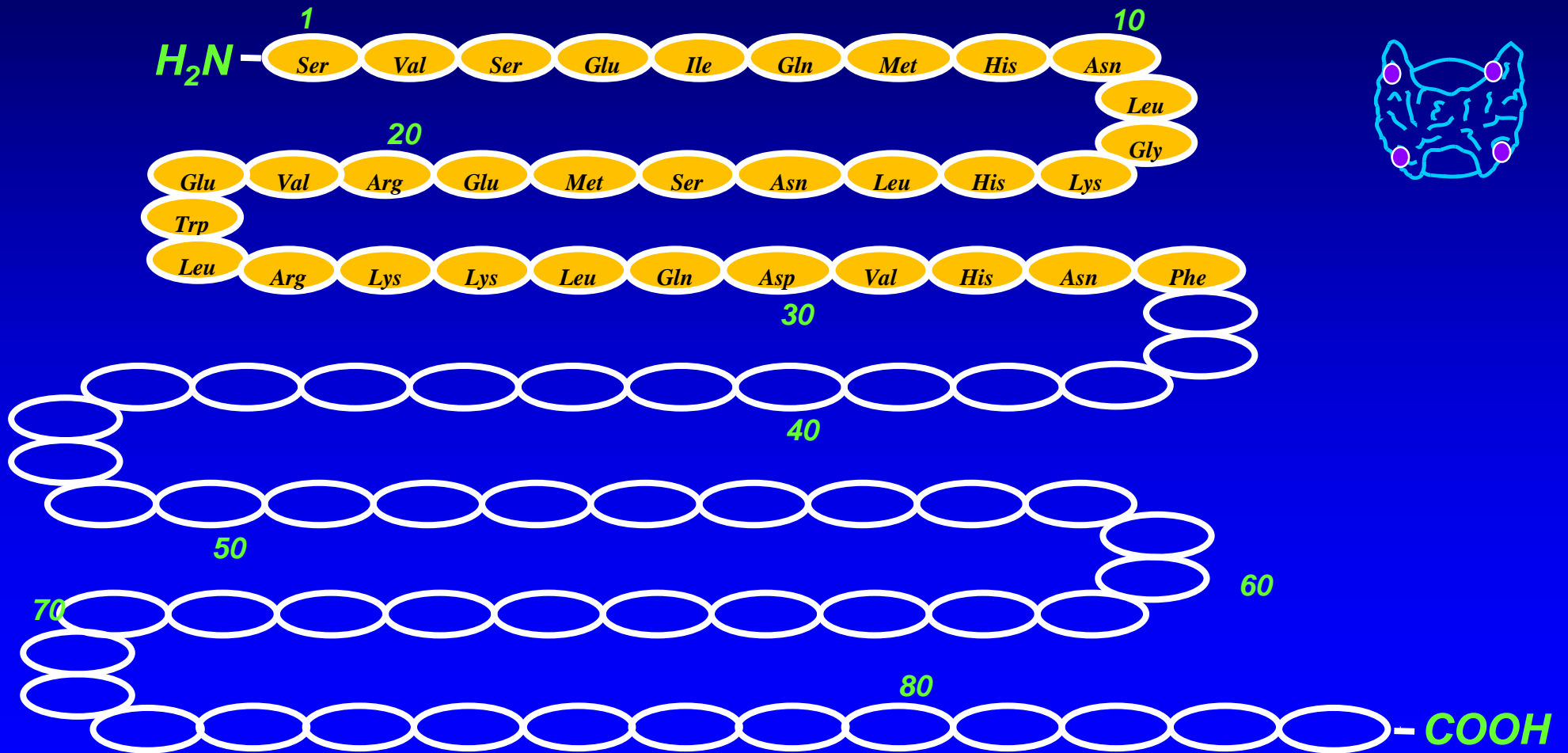
Parathormon (PTH)

Kalcytonina (CT)

Witamina D₃

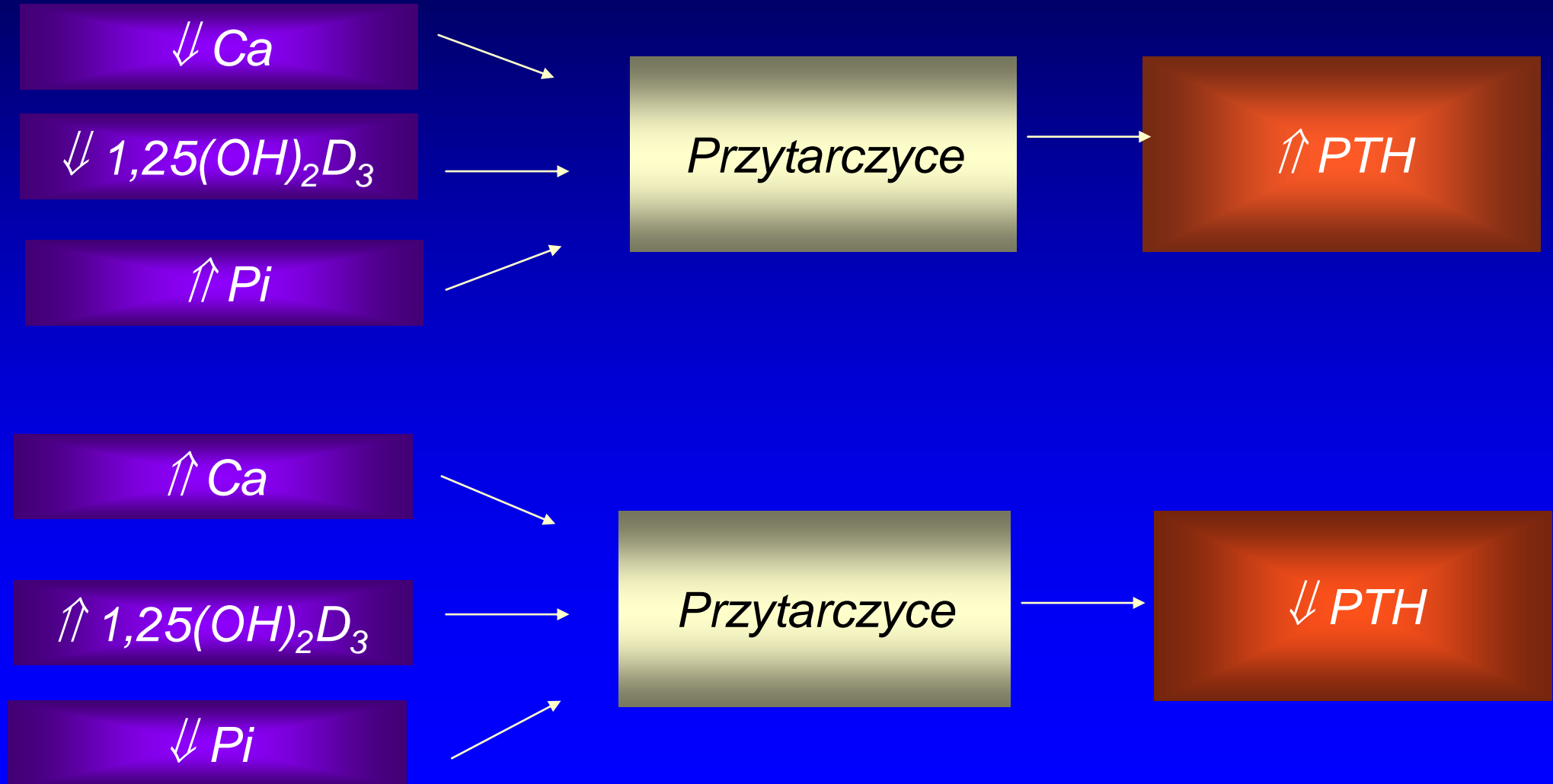


Parathormon – struktura



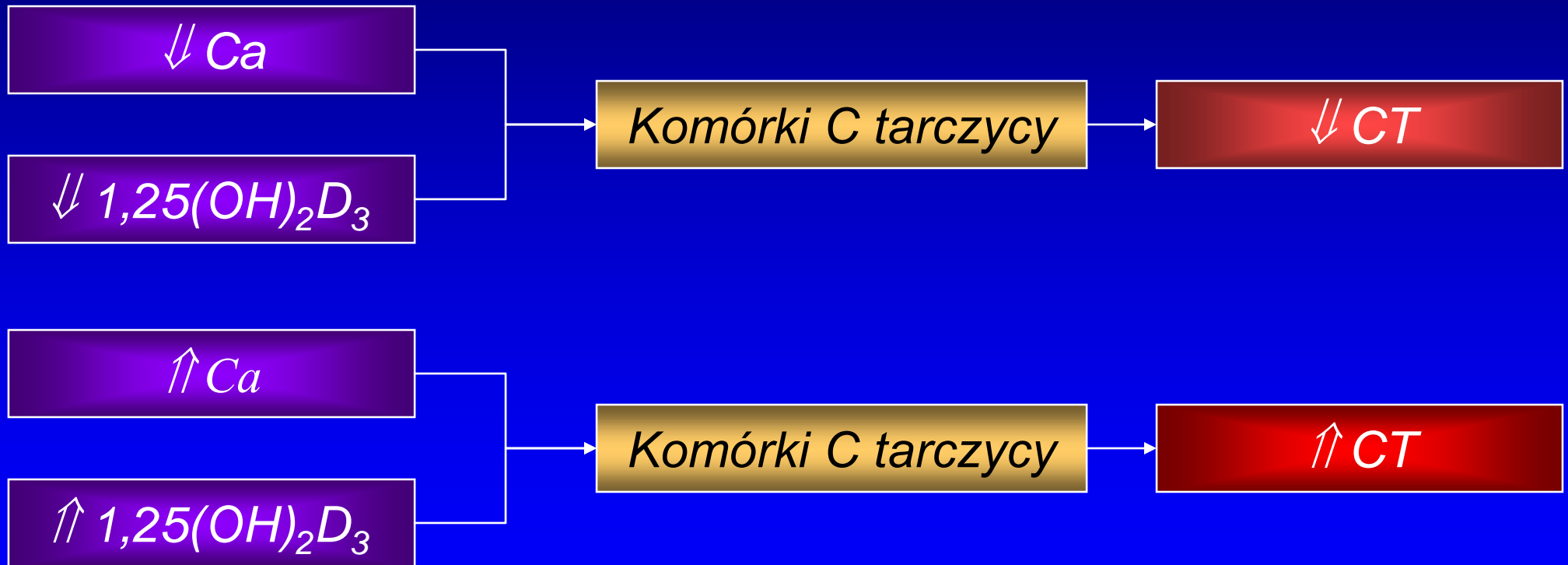


Regulacja wydzielania PTH



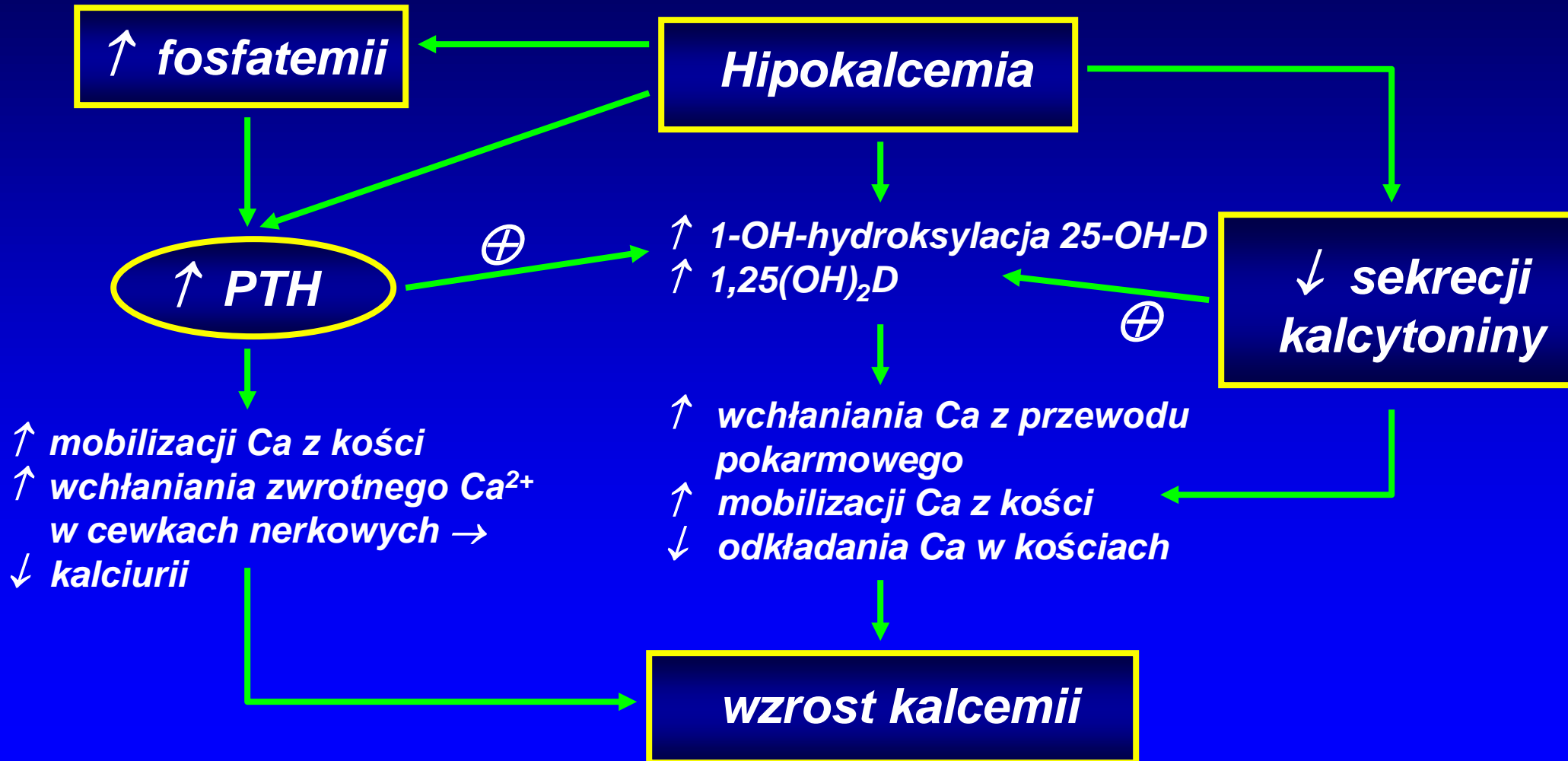


Regulacja wydzielania CT





Wpływ hipokalcemii na czynniki uczestniczące w regulacji gospodarki wapniowej





Kalcemia : **prawidłowa , hipokalcemia, hiperkalcemia -** **nazewnictwo**

- ◆ **Wartości prawidłowe:**
wapń całkowity w surowicy 2,25÷2,75 mmol/l
(9÷11 mg/dl)
- ◆ **Hipokalcemia:**
zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy
poniżej 2,25 mmol/l (9 mg/dl)
- ◆ **Hiperkalcemia:**
zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi
powyżej 2,75 mmol/l (11 mg/dl)



Kalciuria : ***prawidłowa , hipokalciuria, hiperkalciuria -*** ***nazewnictwo***

◆ **Wartości prawidłowe**

UCa/24h 3 - 7,5mmol/d (200 - 300mg/d)

FUCa/kr 0,01-0,2

◆ **Hipokalciuria:**

UCa/24h poniżej 3 mmol/d (200 mg/d)

FUCa/kr poniżej 0,01 (przy sprawnych nerkach)

◆ **Hiperkalciuria:**

UCa/24h powyżej 7,5 mmol/d (u kobiet powyżej 250 mg/d, u mężczyzn powyżej 300 mg/d)

FUCa/kr powyżej 0,2



Wartości prawidłowe parathormonu we krwi

- ◆ **wartości prawidłowe i PTH 1,1÷6,7 pmol/l (10÷60 pg/ml)**
- ◆ **oznacza się tzw. intact PTH (i PTH), który jest sumą stężenia CAP i CIP**



Stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy (P_i) i wydalanie z moczem (fosfaturia)

- ◆ **prawidłowe stężenie P_i w surowicy:**
0,9÷1,6 mmol/l (2,5÷4,5 mg%)
- ◆ **hipofosfatemia:** obniżone stężenie P_i
w surowicy $< 0,9$ mmol/l ($< 2,5$ mg%)
- ◆ **hiperfosfatemia:** zwiększone stężenie P_i
w surowicy $> 1,6$ mmol/l ($> 4,5$ mg%)
- ◆ **prawidłowe wydalanie fosforanów z moczem (fosfaturia) - 15÷30 mmol/24h**



Zakres poruszanych zagadnień

- **Wprowadzenie**
- **Niedoczynność przytarczyc: pierwotna, wtórna, rzekoma**
- **Nadczynność przytarczyc: pierwotna , wtórna, trzeciorzędowa**
- **Pierwotna nadczynność przytarczyc: jawna klinicznie " maski,, bezobjawowa**
- **Podsumowanie**

Pułapki w neurologii



Choroby przytarczyc

niedoczynność

nadczynność



Niedoczynność przytarczyc

Niedoczynność przytarczyc

pierwotna

stan chorobowy spowodowany pierwotnym niedoborem albo brakiem PTH lub wydzielaniem nieczynnego PTH

wtórna

stan zmniejszonego wydzielania PTH wskutek hamującego działania hiperkalcemii PTH niezależnej

rzekoma

genetycznie uwarunkowany

defekt receptora PTH-PTHrP



Niedoczynność przytarczyc

pierwotna

stan chorobowy spowodowany
pierwotnym niedoborem albo
brakiem PTH lub wydzielaniem
nieczynnego PTH



Niedoczynność przytarczyc pierwotna przyczyny (brak PTH)

- 1. Agenezja przytarczyc – izolowana lub w innych zespołach chorobowych (np. zespół DiGeorge)**
- 2. Destrukcja przytarczyc:**
 - **Usunięcie przytarczyc podczas tyreoidektomii (80% wszystkich przyczyn)**
 - **Po naświetlaniach**
 - **Przerzuty lub nacieki w przebiegu chorób układowych (np. hemochromatoza, amyloidoza, sarkoidoza, choroba Wilsona, talasemia)**
- 3. Choroby autoimmunologiczne:**
 - **Izolowane**
 - **Wielogruczołowe**
- 4. Niedoczynność przytarczyc:**
 - **Defekt genu parathormonu**
 - **Hipomagnezemia**
 - **Hipokalcemia noworodków (może być związana z hiperkalcemią matki)**
 - **Zespół głodnych kości (po usunięciu przytarczyc)**
 - **Mutacja aktywująca receptor wapniowy (rodzinna hipokalcemia z hiperkalciurią)**



Niedoczynność przytarczyc pierwotna obraz kliniczny i przebieg naturalny

- **Objawy hipokalcemii:** napad tężyczkowy, tężyczka utajona, równoważniki tężyczki
 - **Przewlekła hipokalcemia:**
objawy neurologiczne (pląsawica, parkinsonizm, spastyczne porażenie poprzeczne)
zaburzenia psychiczne (depresja, nerwica, psychozy)
 - **Zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego** (zaćma warstwowa, szorstka i sucha skóra z dużą skłonnością do wyprysku i grzybicy, łamliwość włosów i rzęs, bielactwo, rozwarstwienie paznokci, pierścieniowate lub punkcikowate ubytki szkliwa zębów)
- Przewlekła niedoczynność przytarczyc przez długi okres może przebiegać bezobjawowo**



Objawy hipokalcemii :

napad tężyczkowy, tężyczka utajona, równoważniki tężyczki

Napad tężyczkowy : drętwienie i symetryczne kurcze toniczne: mięśni rąk ("ręka położnika") następnie przedramion i ramion, twarzy (skurcz powiek, "usta karpia"), klatki piersiowej i kończyn dolnych (ustawienie końsko-szpotawe), z zachowaniem świadomości

Tężyczka utajona: objaw Chwostka (skurcz mięśni twarzy po uderzeniu młoteczką w n.twarzowy), objaw Trousseau (ręka położnika po uciśnięciu ramienia przez 3 min mankietem sfigmomanometru napompowanym do 20 mm Hg powyżej ciśnienia skurczowego)

Równoważniki tężyczki: skurcz powiek, światłowstręt, podwójne widzenie, skurcz mięśni krtani, skurcz oskrzeli (napad astmy, skurcz tętnic wieńcowych (dławica piersiowa), brzusznych (ból brzucha), obwodowych (zespół Raynauda) lub mózgowych (napad migreny, chwilowa utrata świadomości)



Niedoczynność przytarczyc pierwotna badania pomocnicze

- **Krew** :hipokalcemia, hiperfosfatemia, nieoznaczalne lub małe PTH, zmniejszone 1,25(OH)₂D
- **Mocz**: zwiększone wydalanie fosforanów i cAMP po podaniu egzogenego PTH (test Ellswortha i Howarda)
- **EKG** - cecy hipokalcemii
- **Badania obrazowe** - mogą ujawnić zwapnienia w mózgu i w tkankach miękkich oraz zagęszczenia struktury kostnej (osteoskleroza)
- **Badanie przewodnictwa nerwowego i elektromiografia**: obniżenie progu pobudliwości i chronaksji nerwów, występowanie spontanicznych dwufazowych potencjałów o dużej częstotliwości w mięśniach szkieletowych



Niedoczynność przytarczyc pierwotna rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na badaniach biochemicznych:

- **hipokalcemia,**
- **hiperfosfatemia,**
- **nieoznaczalne lub małe PTH,**

którym mogą towarzyszyć

- **objawy tężyczki lub równoważników tężyczkowych**
- **zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego**

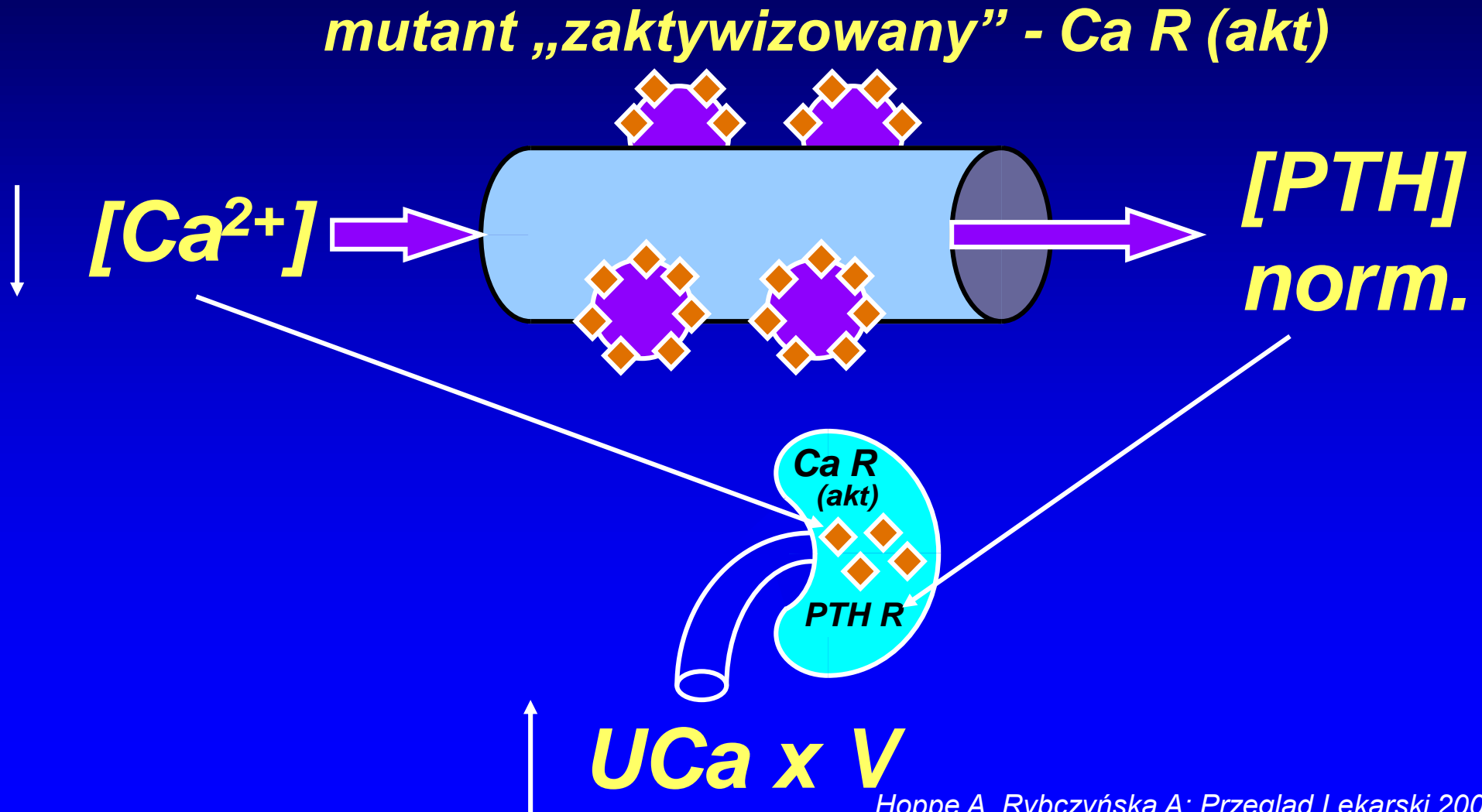


Różnicowanie genetycznie uwarunkowanej hipokalcemii z pierwotną niedoczynnością przytarczyc

| Przyczyna hipokalcemii | Ca w osoczu | 1-84 PTH w osoczu | Wydalenie wapnia z moczem/24h |
|--|-------------|-------------------|-------------------------------|
| Rodzinna hipokalcemia z hiperkalciurią (FHH) | Obniżone | Normalne | Podwyższone |
| Pierwotna niedoczynność przytarczyc | Obniżone | Obniżone | Obniżone |



Mutacja aktywująca receptor wapniowy CaR





Różnicowanie przyczyn tężyczki

| | | | |
|-------------|--------------------------|--------------|--|
| Ca ↓ | P ↑ | ALP ↔ | Niedoczynność przytarczyc |
| Ca ↓ | P ↓ | ALP ↑ | Osteomalacja/hipowitaminoza D ₃ |
| Ca ↔ | Ca⁺⁺ ↓ | pH ↑ | Hiperwentylacja |
| | K ↓, Cl ↓ | | Biegunka, wymioty |
| | K ↓ | RR ↑ | Hiperaldosteronizm pierwotny |
| | Mg ↓ | | Hipomagnezemia, spazmofilia |



Leczenie niedoczynności przytarczyc pierwotnej

1. Wyrównanie hipokalcemii:

Napad tężyczkowy :

- dożylnie 20 ml 10% roztworu glukonianu wapnia, chlorku wapnia (rozcieńczyć , podawać powoli)

Leczenie przewlekłe:

- sole wapnia: węglan wapnia (1000mg CaCO_3 zawiera 400 mg Ca), octan wapnia (1000 mg octanu wapnia zawiera 253 mg Ca).

dobowa dawka 1000-3000mg/d

- witamina D duże dawki

- aktywne metabolity wit.D alfakalcidiol lub kalcitriol

- diuretyki tiazydowe - leki wspomagające zmniejszające kalciurię

2. Zmniejszenie ilości fosforanów w ustroju: dieta, substancje wiążące P w p.pokarmowym – przyjmować razem z posiłkiem (węglan wapnia, octan wapnia, seweramel, węglan lantanu, wodorotlenek glinu - krótko)



Preparaty witaminy D

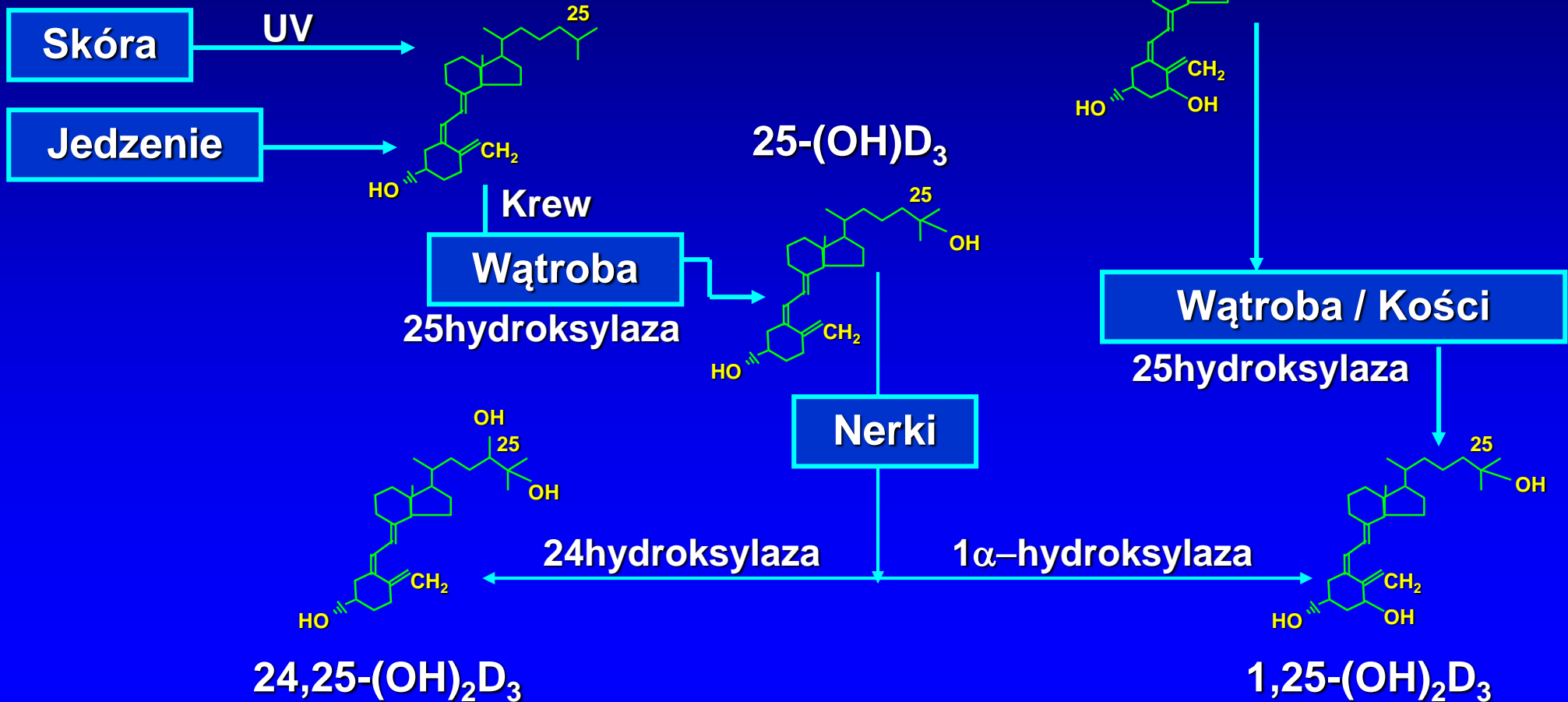
| Nazwa | D ₃ Vit. D3 | 25(OH)D ₃ Calcifediolum | 1α(OH)D ₃ Alphacalcidolum | 1,25(OH) ₂ D ₃ Calcitriolum |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------------|---|--|
| | 1 kropla = 420 j. | 1 kr.= 5 μg kaps. 20 i 50 μg | kaps 0,25 i 1 μg | kaps 0,25 i 0,5 μg |
| Dawka profilaktyczna | 420-1260 j. | 1-5 μg | 0,25-0,5 μg | 0,25-0,5 μg |
| Dawka terapeutyczna | 3 - 10 tys j. | 20-200 μg | 0,5-3,0 μg | 0,5-3,0 μg |
| Początek działania | 1 - 3 mies. | 2-6 tyg | 2-5 dni | 2-5 dni |



Przemiany witaminy D₃ i alfacalcidolu

Witamina D₃

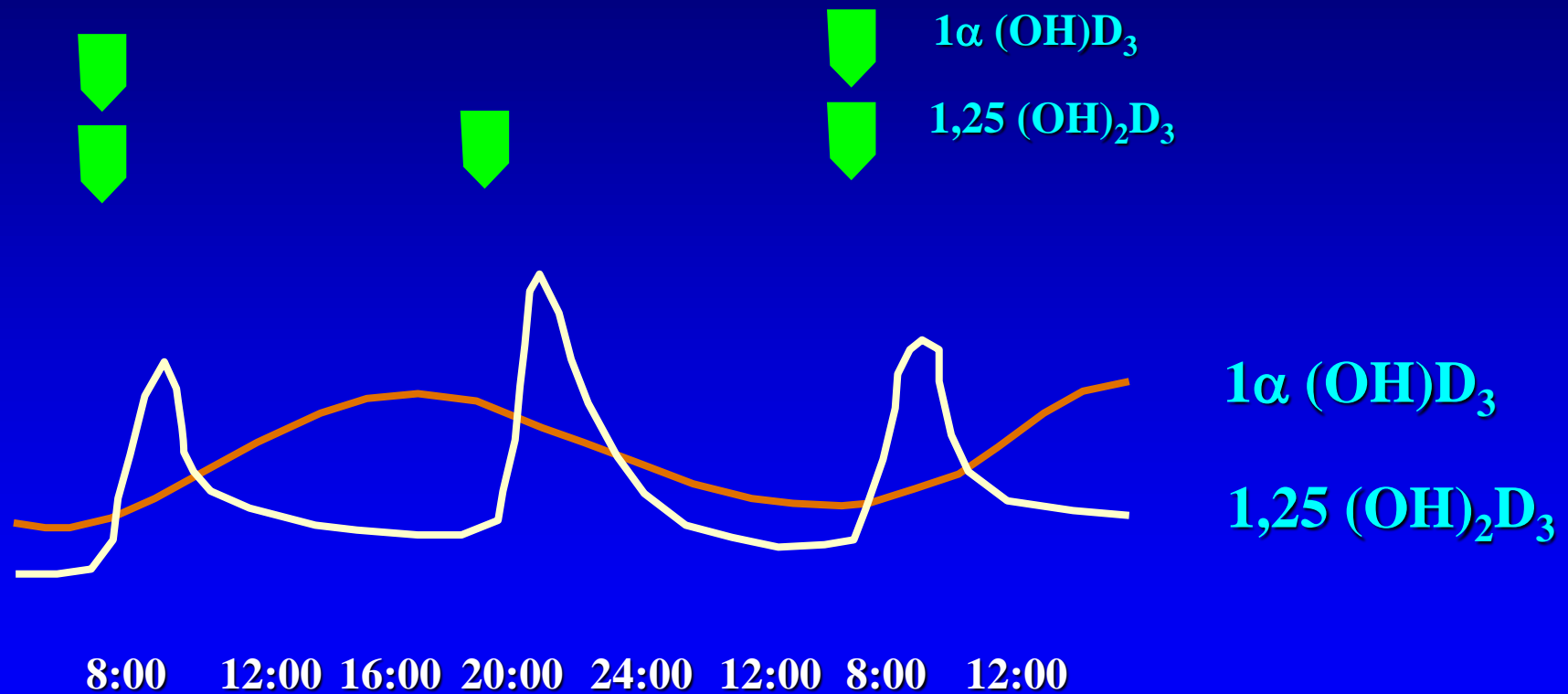
Alfacalcidol





Farmakokinetyka alfakalcidolu i kalcytriolu

Stężenie w surowicy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$





Niedoczynność przytarczyc- wtórna

wtórna

stan zmniejszonego wydzielania
PTH wskutek hamującego
działania hiperkalcemii PTH
niezależnej

w badaniach:

hiperkalcemia, zmniejszone stężenie PTH
(tzw. hiperkalcemia PTH – niezależna)

Przyczyny:

Choroby nowotworowe

Choroby ziarniniakowe (synteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ przez ziarninę),

Leki: tiazidy, sole litu, hiperwitamina D

Endokrynopatie: Nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy,

Pheochromocytoma

Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc w p.n.n.

Inne: unieruchomienie, wrodzona hipofosfatazja, AIDS

Leczenie przyczynowe hiperkalcemii



Zakres poruszanych zagadnień

- **Wprowadzenie**
- **Niedoczynność przytarczyc: pierwotna, wtórna, rzekoma**
- **Nadczynność przytarczyc: pierwotna , wtórna, trzeciorzędowa**
- **Pierwotna nadczynność przytarczyc: jawna klinicznie " maski,, bezobjawowa**
- **Podsumowanie**

Pułapki w neurologii



Choroby przytarczyc

niedoczynność

nadczynność



Nadczynność przytarczyc

Nadczynność przytarczyc

pierwotna

nadmierne wydzielanie PTH,
spowodowane pierwotnym defektem
komórek przytarczyc, niewarażliwe lub
mało wrażliwą na supresyjne działanie
hiperkalcemii

wtórna

to odwracalny stan zwiększonego
wydzielania PTH przez wtórnie
przerośnięte przytarczycy wskutek
zmniejszonego napływu wapnia do
komórek przytarczyc

trzeciorzędowa

to pojawienie się hiperkalcemii u chorych
z wtórną nadczynnością przytarczyc

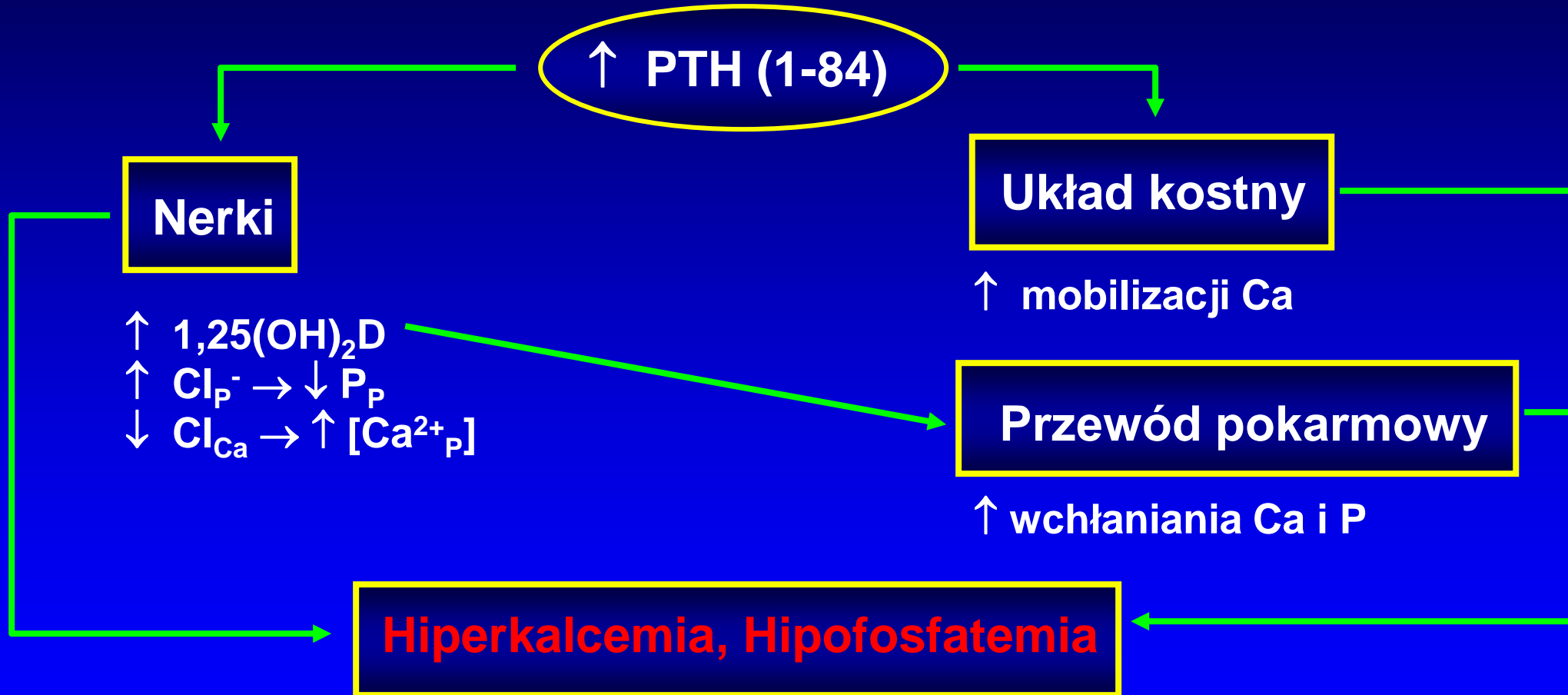


Pierwotna nadczynność przytarczyc

- **Pojedynczy gruczolak przytarczyc (80%)**
- **Pierwotny rozrost przytarczyc (15%)**
- **Rak przytarczyc (1-2%)**
- **Może być składową endokrynopatii występujących rodzinnie, związanych z rozrostem czterech przytarczyc: MEN 1, MEN 2A, izolowanej rodzinnej nadczynności przytarczyc**



Efekty biologiczne wzrostu sekrecji parathormonu [PTH (1-84)]



Ca_p²⁺ - stężenie wapnia w osoczu;

P_p - stężenie fosforanów nieorganicznych w osoczu;

Cl_{Ca} - klirens nerkowy wapnia

Cl_p - klirens nerkowy fosforanów



Obraz kliniczny - nadczynności przytarczyc spowodowany

HIPERKALCEMIA

ZMIANY KOSTNE

**ZABURZENIA
CZYNNOŚCI NEREK**



Zakres poruszanych zagadnień

- Wprowadzenie
- Niedoczynność przytarczyc: pierwotna, wtórna, rzekoma
- Nadczynność przytarczyc: pierwotna , wtórna, trzeciorzędowa
- **Pierwotna nadczynność przytarczyc: jawna klinicznie " maski,, bezobjawowa**
- Podsumowanie



Pierwotna nadczynność przytarczyc

- **Jawna klinicznie** 17%
- **Bezobjawowa (asymptomatyczna)** 83%



Bezobjawowa PNP (asymptomatyczna) kryteria rozpoznania



- **Hiperkalcemia** (N.: 2,25÷2,75 mmol/l tj. 9÷11 mg/dl)
zwiększenie, umiarkowane, stężenia wapnia w surowicy krwi powyżej górnej gr.normy o 0,25 mmol/l (1 mg/dl)
- **Wzrost stężenia iPTH** (N.: 1,1÷6,7 pmol/l (10÷60 pg/ml) :
zwiększenie o 50-100% stężenia w krwi powyżej górnej gr. normy t.j. 9,9 pmol/l (90-120 pg/ml)
- **Hipofosfatemia:**
obniżone stężenie Pi w surowicy < 0,9 mmol/l (<2,5 mg%)
- **Hiperkalciuria**



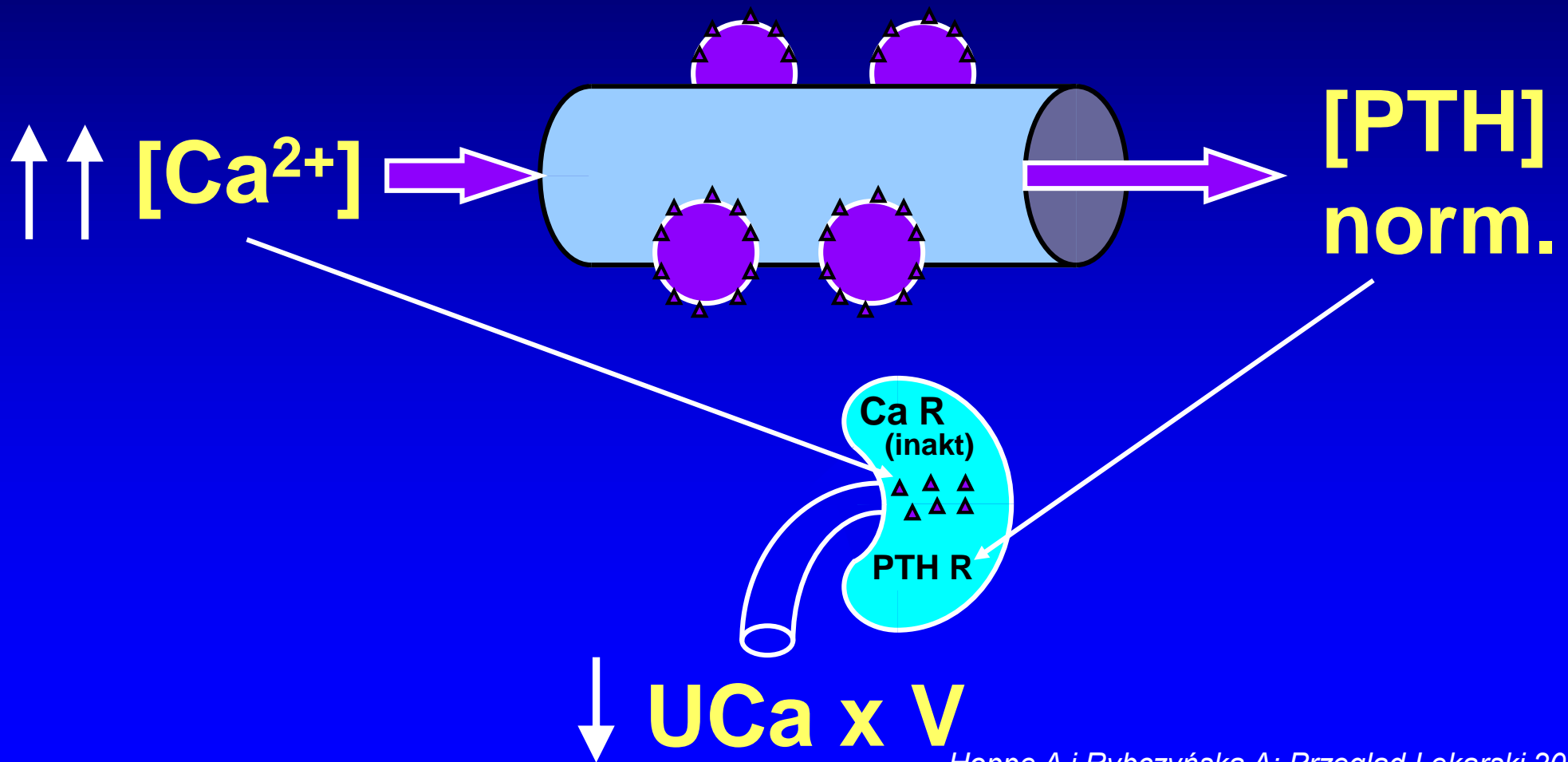
Laboratoryjne różnicowanie niektórych genetycznie uwarunkowanych hiperkalcemii z PNP (zmiany porównano do parametrów u osób zdrowych)

| Przyczyna hiperkalcemii | (Ca) w osoczu | (1-84 PTH) w osoczu | Wydalanie wapnia z moczem / 24h |
|---|--------------------|------------------------|------------------------------------|
| Rodzinna hiperkalcemia z hipokalcurią (FHH) | podwyższone | normalne | obniżone |
| Ciężka postać nadczynności przytarczyc u noworodków (NSHPT) | bardzo podwyższone | podwyższone | podwyższone |
| Pierwotna nadczynność | podwyższone | podwyższone | normalne lub podwyższone |



Mutacja inaktywująca receptor wapniowy CaR

mutant „zinaaktywizowany” - Ca R (inakt)





Pierwotna nadczynność przytarczyc

- ◆ **Jawna klinicznie** 17%
- ◆ **Bezobjawowa (asymptomatyczna)** 83%



Objawy hiperkalcemii – „maski” zespół hiperkalcemiczny



- 1. Nerkowe:** wielomocz, hipostenuria, hipoacyduria, hiperkalciuria, hiperkaliuria, wapnica i kamica nerek
- 2. Żołądkowo-jelitowe:** brak apetytu, nudności, wymioty, zaparcia, przewlekła ch. wrzodowa, ostre i przewlekłe zapal. trzustki, złogi wapnia w trzustce, kamica dróg żółciowych
- 3. Sercowe:** tachycardia, niemiarowość, nadwrażliwość na glikozydy naparstnicy, wydłużenie odstępu P-Q, skrócenie Q-T, złogi wapnia w sercu
- 4. Nerwowo - mięśniowe:** osłabienie siły mięśniowej, adynamia, dysfagia, wzmożenie odruchów ścięgnistych, przemijające porażenie mięśni twarzy



Objawy hiperkalcemii – „maski” zespół hiperkalcemiczny (cd)

5. **Ze strony CUN**: ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność, śpiączka
6. **Metaboliczne**: odwodnienie, hipokaliemia z zasadowicą nieoddechową, czasami kwasica hiperchloremiczna, wzmożone wydzielanie gastryny, objawy cukrzycy
7. **inne objawy**: nadciśnienie tętnicze, keratopatia wstążkowa, zwapnienie tarczki powiekowej, złogi wapnia w tkankach okołostawowych



Objawy nadczynności przytarczyc

„stones, bones, abdominal groans, and psychic moans”

„maski kliniczne”

KAMICA

Kamica nerkowa
Wapnica nerek
Wielomocz
Pragnienie

KOŚCI

Osteitis fibrosa
Rtg cechy osteoporozy
Osteomalacja lub
krzywica
Zwyrodnienie stawów

DOLEGLIWOŚCI BRZUSZNE

Zaparcia
Nudności
Wymioty
Wrzód trawienny
Zapalenie trzustki

CUN

Senność, osłabienie
Depresja
Utrata pamięci
Psychozy o typie paranooidalnym
Zmiany osobowości
Nerwice
Splątanie, odrętwienie
Stupor, śpiączka

INNE

Osłabienie mięśni proksym.
Zapalenie rogówki,
spojówek
Nadciśnienie tętnicze
Skrócenie QT
Świąd skóry



Przełom hiperkalcemiczny objawy

- 1. Hiperkalcemia 16-17 mg (4,0-4,85 mmol/l)**
- 2. Zaburzenia świadomości: splątanie, osłupienie, śpiączka**
- 3. Tachykardia, zaburzenia przewodzenia**
- 4. Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha (nawet "ostry brzuch")**
- 5. Objawy odwodnienia, wielomocz (nerkopochodna moczówka prosta wskutek upośledzenia nerkowego działania wazopresyny), nadmierne pragnienie**



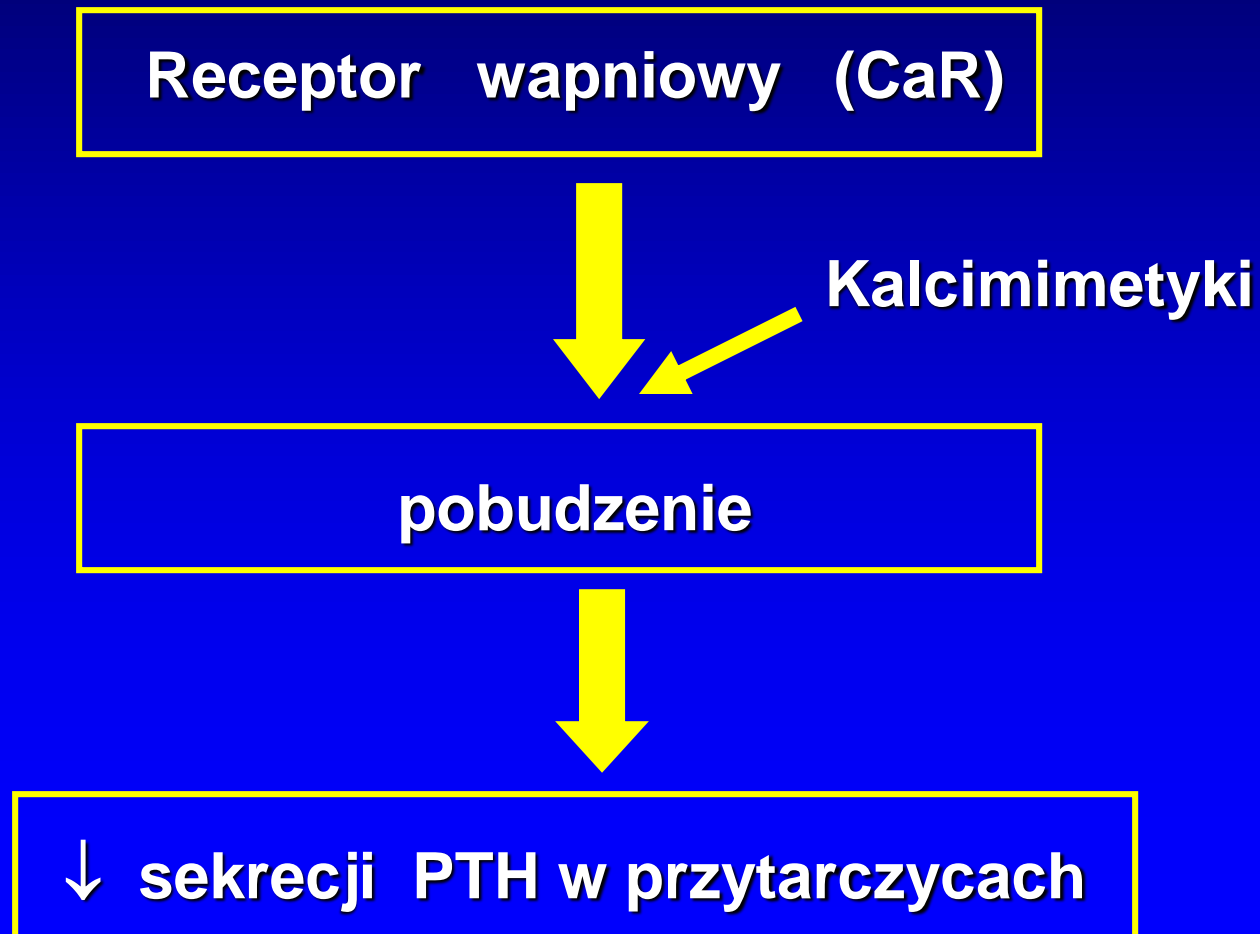
Leczenie przetłomu hiperkalcemicznego

- 1. Obfite nawodnienie (ok. 5 l 0,9% NaCl) z równoczesnym podaniem furosemidu (20-40 mg iv po nawodnieniu) ziarninę)**
- 2. Kalcytonina (2 x dz 100j.m iv)**
- 3. Glikokortykosteroidy (hydrokortyzon 100 mg iv co 6 h)**
- 4. Bisfosfoniany (pamidronian 60-90 mg w 200 ml 0,9% NaCl iv w ciągu 2 h lub zolendronian 4 mg w 50 ml 0,9% NaCl iv w ciągu 15 min.**
- 5. W ciężkich przypadkach- hemodializy z użyciem dializatu bezwapniowego**



PNP

Leczenie zachowawcze - kalcimimetyki





PNP - leczenie

OPERACYJNE !!! - z wyboru



ZACHOWAWCZE - wyjątkowo

- postaci bezobjawowe (asymptomatyczne)
- u ludzi starych
- postaci okresowo hiperkalcemiczne
- niepowodzenia operacyjne
- odmowa leczenia operacyjnego



PNP - asymptomatyczna

obserwacja

- ◆ Wiek > 50 r ż
- ◆ BMD nie mniejsze od 2 SD w stosunku do normy wieku i płci

monitorowanie

- ◆ BMD : L₂ - L₄ ; szyjka kości udowej; przedramię
- ◆ Funkcje nerek

pogorszenie

- ◆ BMD,
- ◆ Funkcji nerek

OPERACJA!



PNP - asymptomatyczna wskazania do leczenia chirurgicznego

- ↑ Ca_s powyżej normy o 1,0 – 1,6 mg/dl,
wywiad - ↑ Ca_s - zagrażający życiu,
- ↓ klirensu kreatyniny > 30 % w stosunku
do normy wieku,
- kamica nerkowa - udokumentowana,
- ↑ UCa powyżej 400 mg/24 h,
- ↓ BMD poniżej 2 SD w stosunku do normy wieku i
płci.



Podsumowanie

- **Objawy podmiotowe i przedmiotowe ch. przytarczyc są nieswoiste**
- **związane z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej**
- **objawy z różnych narządów i układów "maski,,**



Niedoczynność przytarczyc pierwotna rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na badaniach biochemicznych:

- **hipokalcemia,**
- **hiperfosfatemia,**
- **nieoznaczalne lub małe PTH,**

którym mogą towarzyszyć

- **objawy tężyczki lub równoważników tężyczkowych**
- **zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego**



Bezobjawowa PNP (asymptomatyczna) kryteria rozpoznania



- **Hiperkalcemia** (N.: 2,25÷2,75 mmol/l tj. 9÷11 mg/dl)
zwiększenie, umiarkowane, stężenia wapnia w surowicy krwi powyżej górnej gr.normy o 0,25 mmol/l (1 mg/dl)
- **Wzrost stężenia iPTH** (N.: 1,1÷6,7 pmol/l (10÷60 pg/ml) :
zwiększenie o 50-100% stężenia w krwi powyżej górnej gr. normy t.j. 9,9 pmol/l (90-120 pg/ml)
- **Hipofosfatemia:**
obniżone stężenie Pi w surowicy < 0,9 mmol/l (<2,5 mg%)
- **Hiperkalciuria**



PNP jawna klinicznie – "maski"



- ***Nefrologiczna - nawrotowa kamica nerkowa***
- ***Reumatologiczna - bóle kostno stawowe i mięśniowe***
- ***Gastroenterologiczna - nawrotowa ch.wrzodowa, ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, kamica żółciowa***
- ***Psychiatryczna /Neurologiczne***
- ***Endokrynologiczna- cukrzyca po ozt, moczówka nerkowa***
- ***Kardiologiczna - nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca***
- ***Hematologiczna - niedokrwistość oporna na leczenie***