HIPOCALCEMIE

CLINIC

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Neuromuscular | Acut | Hiperexcitabilitate neuromusculara: Chvosteck + ;Trousseau +  Tetanie = spontaneous tonic muscular contraction  convulsii/crize epileptice  Bronhspasm/laringospasm  Miopatie severa, incl cu CK crescut |
| neurologic | cronic | Calcificari nucl bazali; calcificari in cortexul cerebral  Tulburari extrapiramidale/parkinsonism; tulb de personalitate  Iritabilitate; hipertensiune intracraniana  Confuzie, dezorientare; psihoza; tulb de concentrare  depresie |
| Muschi neted |  | Dureri abdominale; disfagie;  wheezing |
| Piele | cronic | Par, unghii friabile; piele uscata  Exema atopica; dermatita exfoliativa;  Eruptie intarziata dinti; carii |
| Ochi |  | Cataracta subcapsulara; edem papilar |
| cord |  | Prelungire interval QT;  ICC  cardiomiopatie |
|  |  |  |

CAUZE HIPOCALCEMIE

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Deficit de vitamina D | Deficit de aport/sinteza  Exces de eliminare  Defect de receptor | |
| Deficit de PTH | hipoPTH -> hipoCa+hiperPO4  pseudohipoPTH [rezistenta la PTH]  hipo/hiperMg | |
| hiperfosfatemie | Insuficienta renala – lipsa de raspuns la PTH  Citoliza tisulara crescuta – liza tumorala; crush injury  Aport crescut de PO4 | |
|  | | |
| Hungry bone sindrome [postHPTH sau post Hty] - hipoCa+hipoPO4 | | pancreatita acuta |
| Hipocalcemie neonatala | | Rabdomioliza |
| Bisfosfonati/prolia la pac cu deficit de vitD | | Perfuzie cu sange cu citrat in cantitate mare |
| Metastaze osteoformatoare | | Defecte mitocondriale |
| Medicamente care blocheaza resorbtia osoasa – bisfosf; calcitonina; | |  |

HIPOPARATIROIDISM

In plus la clinic – litiaza renala [hipercalciurie cu hiperfosfosfaturie]; nefrocalcinoza, insuficienta renala

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| dobandit | Postoperator | * hipoPTH tranzitor/definitiv: hipoCa+hiperPO4 * Hungry bone sindr: hipoCA+hipoPO4   Dozare de calciu la 16 ore postop; sau dozare de PTH [dc e <10 -> va face hipocalcemie]  2-10% pc, mai ales post tiroidectomie totala; si disectie ganglionara. Dc pleaca din calciu crescut poate dura cateva zile pana devine scazut |
| Postiradiere tiroidiana |  |
| Autoimun | Izolat |
| Sindr poliglandular autoimun tip 1: ar; penetranta 100%:  hipoPTH – deutata in medie la 8 ani:  ICSR – debutata in medie la 14 ani  Candidoza muco-cutanata – prima debutata in medie la 5 ani  +/- DZ1; hipogonadism; alopecie; vitiligo; boala ty autoimuna; hepatita autoimuna  Ac anti CaSR; penetranta variabila – 100% din femei fac hipoPTH, dar doar 60% din barbati |
| infiltrativ | Hemocromatoza  Incarcare cu fer in talasemie majora  Wilson  Carcinom metastatic |
| neonatal | hiperPTH matern |  |
| FHH matern |  |
| Genetic –sindromic sau izolat | DiGeorge | anomalii arcuri brahiale ? 3 si 4. Deletii crz 22 – gena TBX1, gena de reglare a organogenezei. Asociaza un grd de deficit neurologic.  hipoPTH == hipocalcemii severe mai ales neonatal, incl convulsii apoi se amelioreaza cu timpul; apare la 50% din pc cu mutatie  hipoplazie/agenezie timus == imunodeficienta celulara; infectii resp frecvente  malformatii cardiace [Fallot; trunchi arterial] |
| Mutatii activatoare de CaSR | Legat de prot G si AMPc  hipoCa si hiperCa-urie – nefrolitiaza in caz de trt cu vitamina D  frecvente |
| HDR | Hipoparatiroidism; deafness; renal anomalies  AD. Mutatii GATA3 – gena implicata in dezvoltarea paraty |
| HRD | Hipoparatiroidism; retard; dismorfism |
| Defecte mitocondriale |  |
|  | Hipoparatiroidism familial izolat | AD, Ar, Xlinkat  Uneori produc molecule de PTH care nu sunt recunoscute decat de unele kituri -> valori mari pe unele laboratoare, valori mici la altele |

hipoPTH familial

● autozomal dominant

○ mutatii PTH - raman in retic. endoplasmatic si det apoptoza cel

○ mutatii gain of function CaSR --> ADH1. Determina scaderea secr de PTH si scaderea reabsorbtiei renale cu hiperCaurie marcata . SNDR BARTTER TIP V

○ mutatii GCM2 sau mutatii activatoare GNA 11

●●autozomal recesiv

○ mutatii PTH

○ mutatii GCM2

●●● Xlinkat

Caracterizat de hipocalcemie cu 1, 25 OHVit D scazuta, PTH scazut. Prezinta absorbtie scazuta de Ca si reabsobtie renala de Ca -> hiperCaurie. Mutatiile CaSR care au hiperCaurie marcata

Bartter syndrome subtype V - > heterozygous severe activating mutations in the CASR , AD

- hypokalemic alkalosis,

- hyperreninemia, and

- hyperaldosteronism.

- hipoCa, doar in forma autozomal dominanta. NKCC2 and ROMK in the apical membrane (luminal side) of the TAL have been proposed to generate a transepithelial electrochemical gradient that drives passive paracellular transport of Na+, Mg2+, and Ca2+ from the lumen to blood (28). The CASR is situated in the basolateral membrane (antiluminal side) and when activated increases 20 hydroxyeicosatetraenoic acid and decreases cAMP concentrations, both of which would inhibit ROMK and NKCC2 activities.

Caut o cauza genetica la pacientii care nu sunt postop sau autoimunitate pt a vedea sfat genetic.

Paraclinic – hipoCa; hiperCaurie; hiperPO4 [hipoPo4urie prin disparitia efectului fosfaturic al PTH; absorbtie intestinala crescuta datorita trt cu vitamina D activata

PSEUDOHIPOPARATIROIDISM

Rezistenta la PTH prin afectarea prot subunitatii Gs alpha -> nu se sintetizeaza AMPc. Hipocalcemie, hipocalciurie, fara crestere de AMPc la administrarea de PTH; PTH crescut; osteodistrofie Albright

Facies rotund

Deficit statural cu VO avansata si crestere avansata in copilarie

Obezitate

Bradidactilie; falanga distala deget I [mana/picior] mai lata decat lunga; metatacarpiene 3,4 mai scurte [in mod normal o linie trasata intre captul distal al metatacarp 2-5 trece distal de metacarp 3 si 4, aici trece proximal –ceck again]

Calcificari ectopice subcutanate; in t moi; calcificari in ncl bazali

Retard mintal;

BMD scazut;

Hipoplazie dentara

Cataracta secundara

Gs alpha [gena GNAS] -> are 2 promoteri, care se activeaza prin metilare diferit in functie de la cine este mostenita; prezinta activare prin metilare diferita in functie de parintele de la care este mostenita – in tubii renali [dar nu in medulara] se inactiveaza preponderent cea paterna. Inactivarea are loc in viata extrauterina. Mutatii homozigote sunt letale intrauterin.

Exista germline mozaicim

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| pseudohipoPTH tip 1 a | Mutatii inactivatoare GNAS mostenita de la mama  -> activitate 50% in os -> Osteodistrofie  -> fara activitate in tub renal -> hipocalcemie, hipocalciurie; PTH++; | Osteodistrofie  Hipocalcemie  Rezistenta la TSH – hipoTy [debuteaza anterior hipoCa]  Rezistenta la gonadotropi – hipogonadism partial  Deficit de crestere potential responsiv la GH |
| pseudohipoPTH tip 1b | Mutatii in reginea reglatoare care determina pierderea metilarii alelei materne in rinichi, dar este activa in os.  De novo sau AD  Rezistenta la PTH este strict renala. | Hipocalcemia cu hiperPTH determina modificari osoase de tip osteita fibroasa chistica [resorbtie osoasa; chiste osoase; tumori brune]  Rezistenta la TSH  Deficit statural |
| pseudohipoPTH tip 1c | GNAS normala – defect in alta parte pe latul de sinteza a AMPc | Rezitente hormonale multiple |
| pseudohipoPTH tip 2 | Raspuns normal renal al AMPc dar lipsa de raspuns fosfaturic. |  |
| pseudopseudohipoPTH | Mutatie GNAS mostenita patern -> activa in rinichi; la nivel osos – activitate 50% | Osteodistrofie Alpbright, cu mai putina obezitate si retard neurologic  Echilibru fosfocalcic normal |

Hipocalcemie cu hiperPTH dar si hiperPO4 [dg dif cu HPTH sec deficitului de vitamina D care vine cu hipoPO4]

In plus nu exista cresterea AMPc urinar dupa injectarea cu PTH

MUTATII RECEPTOR DE PTH – PTHR1

Pierdere de functie – condrodisplazia letala Blomstand ->

Nanism cu membre scurte

Malformatii cranio-faciale

Hidrops

Hipoplazie pulmonara

Coartatie de aorta

Prezinta o forma severa si o forma ai usoara cu mutatii partial inactivatoare

HIPOMAGNEZEMIA

hipoMg determina scaderea secretiei de PTH si secundar hipocalcemie

mutatii in transportorul TRPM6 -> hipomagnezemie severa cu hipocalcemie usoara de la nastere. Tratament cu doze mari de Magneziu si se remite si hipocalcemia

TRATAMENT

**Acut** – calciu inj

Gluconat de calciu iv [90 mg calciu elementar/fiola de 10 ml] –se administreaza 1-2 fiole diluate in 50-100 mml dextroza 5%, in 10 minute, repetat la nevoie.

Perfuzie 0,5-2 mg/kgc/ora

Reactii adverse – aritmii; calcificari in t moi in caz de extravazare.

Corectia hipomagnezemiei

**Cronic** – calciu si vitamina D. tratez obligatoriu daca Ca<8 si eventual la pacientii asimptomatici cu Ca intre 8 si limita inf a normalului.

# Carbonat de calciu 1-3 grame pe zi in doze impartite la masa[ 40% calciu elementar]

Scopul este de a mentine calciu low normal, calciurie normala [ceck every year N< 4 mg/kgc/zi, poate determina nefrocalcinoza; nefrolitiaza, IRC]; fosfor normal; produs fosfocalcic <55 mg2/ml2

# Calcitriol – 0.5 – 2 mcg/zi in doze impartite; daca folosim colecalciferol 50.000 -100.000 U/zi, intra in actiune in 3-4 saptamani. Daca folosesc calcitriol trebuie sa suplimentez si cu vitamina D ai 25OHD sa fie normal

# diuretice tiazidice – hidroclorothiazida 50mg82/zi– pt cresterea reasorbtiei de calciu. Similar scad aprortul de Na pt a scadea calciuria

# PTH inj – daca nu pot controla cu ca si vit D. EXCEPTIE HIPOPARATIROIDISMUL AUTOZOMAL DOMINANT – in acest caz PTH-ul nu rezolva problema renala de hipercalcemie

#Calciolitice – antagonizeaza CaSR si determina secretie de PTH

# magneziu pt a mentine magneziu in limite normale. Amiloridul scade pierderile renale de Mg si K

# hiperPO4 -> scad apotul; cresc aportul de Ca care actioneaza ca un kelator

Monitorizez la 3-6 luni calciu IONIC in conditii de echilibru si saptamanal dupa schimbare de terapie. Anual complicatii [litiaza renala; cataracta etc]; calciurie

La gravide tratez cu vitamina D activata si calciu; monitorizare la 1-3 saptamani; cand alapteaza gld mamara secreta PTHrP

GRAVIDE SI POSTPARTUM CU HIPOPARATIROIDISM

In sarcina placenta sintetizeaza PTHrp; 1,25OHD – creste absorbtia de calciu intesitnal si renal + resobtie osoasa. Postpartum glada mamara care alapteaza produce mult PTHrp – absorbtie renala; intestinala; osoasa pt a transfera prin lapte.

Femeile cu hipoPTH sun la risc de hipo sau hiper calcemie – monitorizare frecventa

Hipocalcemie materna – risc de hiperPTH compensator la nn cu hiperplazie de paratiroide; deformari de schelet; fx; greutate mica la nastere; nn mort; nastere prematura. La nastere prezinta dificultati de respiratie; hipotonie si dificultati de alimentatie

Hipercalcemia materna determina hipoPTH fetal reactiv, cu hipocalcemii neonatale