

# Hyperkalsemi

Nevena Jovanovic

# Hyperkalsemi utredning og behandling

- \* Hvorfor utrede hyperkalsemi ?
- \* Hvem skal utredes ?
- \* Hvem skal behandles ?
- \* Oppfølging av pasienter

## Causes of hypercalcemia

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Parathyroid mediated</b>                                         |
| Primary hyperparathyroidism (sporadic)                              |
| <b>Inherited variants</b>                                           |
| Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes                        |
| Familial isolated hyperparathyroidism                               |
| Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome                              |
| <b>Familial hypocalciuric hypercalcemia</b>                         |
| <b>Tertiary hyperparathyroidism (renal failure)</b>                 |
| <b>Non-parathyroid mediated</b>                                     |
| <b>Hypercalcemia of malignancy</b>                                  |
| PTHrp                                                               |
| Increased calcitriol (activation of extrarenal 1 alpha-hydroxylase) |
| Osteolytic bone metastases and local cytokines                      |
| <b>Vitamin D intoxication</b>                                       |
| <b>Chronic granulomatous disorders</b>                              |
| Increased calcitriol (activation of extrarenal 1-alpha-hydroxylase) |
| <b>Medications</b>                                                  |
| Thiazide diuretics                                                  |
| Lithium                                                             |
| Teriparatide                                                        |
| Abaloparatide                                                       |
| Excessive vitamin A                                                 |
| Theophylline toxicity                                               |
| <b>Miscellaneous</b>                                                |
| Hyperthyroidism                                                     |
| Acromegaly                                                          |
| Pheochromocytoma                                                    |
| Adrenal insufficiency                                               |
| Immobilization                                                      |
| Parenteral nutrition                                                |
| Milk-alkali syndrome                                                |

PTHrp: PTH-related peptide.

Adapted from: Khairallah W, Fawaz A, Brown EM, and El-Hajj Fuleihan G. Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient previously treated with lithium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:397.

UpToDate®

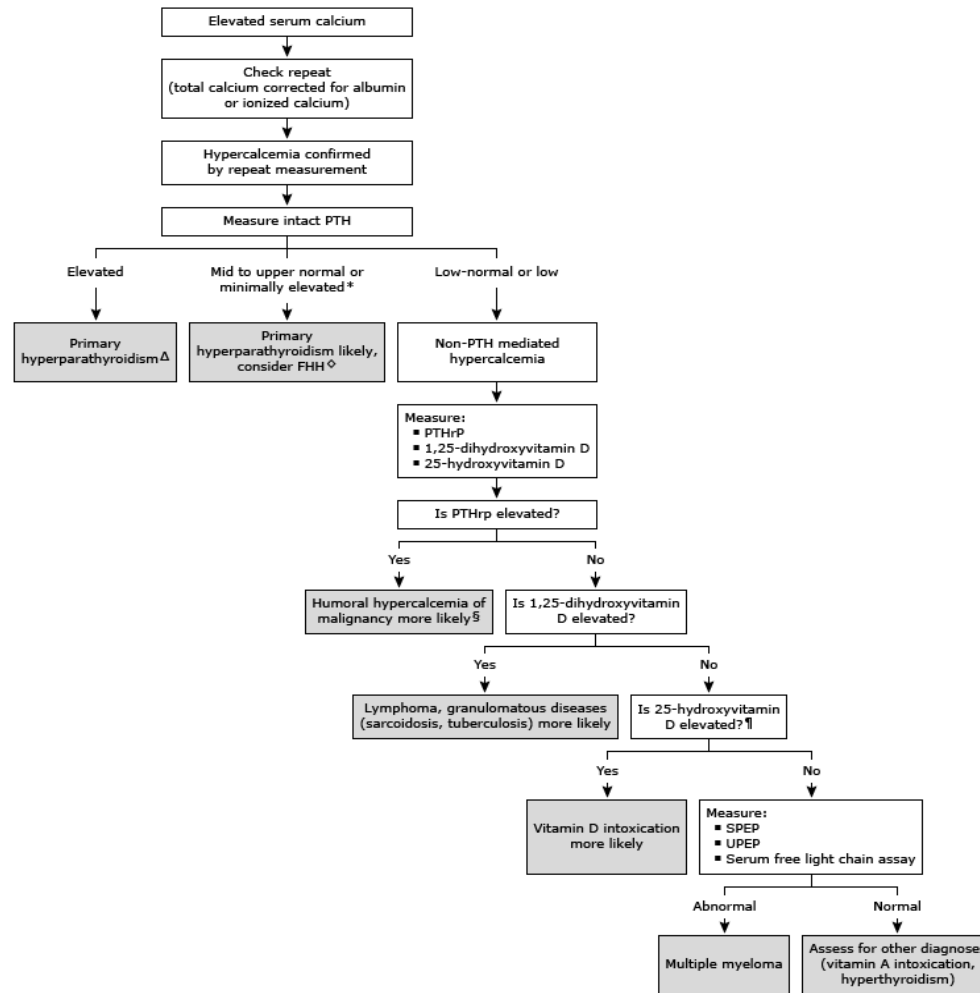
# Hyperkalsemi symptomer

- \* Symptomene avhenger av underliggende årsak, graden av hyperkalsemi og hvor raskt tilstanden har utviklet seg.
- \* Kronisk lett hyperkalsemi er ofte asymptomatisk, men dersom dette utvikler seg raskt, kan pasienten få alvorlige symptomer.
- \* Moderat hyperkalsemi gir som regel symptomer.

# Organspesifike symptomer

- \* **Sentrale nervesystem:** forvirring, depresjon, asteni, konsentrasjonsvansker, somnolens og koma.
- \* **Muskel og skjelett:** muskelsvakhet og muskel- og leddsmerter.
- \* **Gastrointestinal-traktus:** obstipasjon, anoreksi, kvalme, brekninger, abdominalsmerter og sjeldnere pankreatitt.
- \* **Kardiovaskulær:** hypertensjon, bradykardi, forkortet QTc-tid, økt følsomhet for digoksin, ventrikulære arytmier.
- \* **Renal:** polyuri, nokturni, polydipsi og dehydrering (ved kronisk hyperkalsemi grunnet osmotisk diurese). Nyrestein (ved kronisk hyperkalsemi). Nyresvikt (ved kronisk eller alvorlig hyperkalsemi).

## Diagnostic approach to hypercalcemia



PTH: parathyroid hormone; FHH: familial hypocalciuric hypercalcemia; PTHrP: parathyroid hormone-related peptide; SPEP: serum protein electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis.

\* Serum PTH typically ranging from 35 to 65 pg/mL in an assay whose normal range is 10 to 60 pg/mL.

¶ Serum 25-hydroxyvitamin D must be markedly elevated before hypercalcemia develops. Although the serum concentration of 25-hydroxyvitamin D at which hypercalcemia typically occurs is undefined, many experts define vitamin D intoxication as a value >150 ng/mL (374 nmol/L).

Δ Refer to UpToDate content on primary hyperparathyroidism.

◇ Refer to UpToDate content on primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcemia for details.

§ Additional work-up is warranted to identify malignancy.

# Analyseoversikten

## PTH

\* **Prøvetaking:** Serum:, røyr med gel.  
Unngå langvarig stase., analysevolum:  
0,5 mL).

\* **Oppbevaring/haldbar til:** Serum:,  
Oppbevares kjølig og har følgende  
haldbarheit:

- **Romtemperatur: 12 timer**
- Kjøleskap (2-8 °C): 4 dager
- Frys (-20 °C): 2 måneder

Hormonlaboratoriet oppbevarer prøven i  
2 veker etter analysering.

\* **Transport:** Serum:  
Rekvirentar med henteteneste:

**Transport ved romtemperatur er  
akseptabelt (ved ankomst lab. innen 12  
timer).**

\* **Ved lang transporttid, eller dersom  
prøve ikkje når Hormonlaboratoriet  
innan 4 dagar, må prøven sendast  
frosset.**

\* **Svarrapporteringstid:** Forventa  
svartid: 1 kvardag.  
Maksimal svartid: 5 kvardagar.

\* **Utførast:** Alle kvardagar.

# Primær hyperparathyroidism

- \* Primær hyperparathyroidisme er mistenkt ved funn av hyperkalsemi og lett forhøyet PTH eller PTH i referanse område men inadekvat for målt kalsium nivå.
- \* De fleste pasienter med PHPT er i dag uten symptomer og oppdages ved rutinetesting.
- \* Tilstanden skyldes autonom PTH sekresjon fra hormonproduserende parathyroidea svulst ( soliter adenom) eller parathyroidea hyperplasi.

# Primær hyperparatyroidisme

## Forekomst

- \* Primær hyperparatyreoidisme (pHPT) er i den vestlige verden angitt med en prevalens på ca. 1 % i den voksne befolkningen, og prevalensen øker med stigende alder.
- \* Sykdommen er langt hyppigst hos kvinner, og blant postmenopausale kvinner er det i en nyere svensk populasjonsbasert screeningundersøkelse funnet en prevalens på 2 %.
- \* Insidensen i den voksne befolkningen er anslått til 20 – 30 per 100 000 innbyggere per år.
- \* Familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi (FHH) er sjelden (1:78000).

# Patofysiologi

Den økte PTH sekresjon fører til hyperkalsemi ved å:

- \* Øke opptak av kalsium fra næringsstoffer i tarm gjennom aktivering av vitamin D
- \* Løse ut kalsium fra skjelettet via stimulering av osteoklaster
- \* Reabsorbere kalsium i nyrene som skilles ut i urin

# Symptomgivende PHPT

- \* **Osteoporose:** PHPT øker benomsætningen og bentap fra skjelettet (primært fra kortikalt bein), men ved milde former er effektene på skjelettet små.
- \* **Nyrestein:** PHPT øker urin-Ca og dermed risiko for renale kalkuli.
- \* Det er ikke vist at PHPT øker risiko for kardiovaskulær sykdom eller depresjon.

# Diagnostikk PHPT

Diagnosen primær hyperparatyreodisme krever:

- \* S-Ca (albumin korrigeret/fritt kalsium) over øvre referansegrense
- \* S-PTH ved øvre referansegrense eller høyere.
- \* I tvilstilfeller måles s-Ca og s-PTH x 3.

# Supplerende undersøkelser

- \* Mål **u-Ca**♦ for diff dg FHH, u-kreatinin og s-kreatinin.
- \* **S-25-OH vitamin D** for å påvise D-vitaminmangel som også bør korrigeres ved PHPT. Ev. måles S-1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D som oftest vil ligge over øvre referansegrense fordi PTH stimulerer 1-alfa-hydroksylase.
- \* **S-magnesium**: Alvorlige PHPT med polyuri vil kunne gi magnesiummangel som bør korrigeres.

♦**Tolkning**: CaE < 14 µmol/l gir en spesifisitet på 95% og sensitivitet på 62% for FHH. Urin-kalsium og urin-kreatinin er målt i mmol/L, mens s-kreatinin er målt i µmol/L.

Hvis mistanke om FHH beregnes kalsium-kreatinin clearance ratio (CCCR) i 24 timers urinsamling med samtidig målt kreatinin og total-kalsium i serum<sup>8</sup>.

**Tolkning**: CCCR < 0,01 taler for FHH. 0,01 – 0,02 representerer en gråsoner mellom FHH og PHPT.

# Supplerende undersøkelser

- \* **DXA-måling** med tanke på osteoporose.
- \* **Ultralyd/CT nyrer** med tanke på konkrementer/nefrokalsinose.
- \* **Scintigrafi av paratyreoidea og ultralyd-hals** for å lokalisere adenom/hyperplasi er kun relevante som preoperative

# Differensial diagnoser

- \* **FHH** skyldes mutasjon i genet for «kalsium-sensing-reseptoren». Pasienten har høy kalsium og lettere grader av PTH forhøyelse. Ved mistanke (familieanamnese og lav kalsiumutskillelse) kan gentest vurderes.
- \* **Normokalsemisk hyperparatyreoidisme:** Forhøyet s-PTH uten ledsagende hyperkalsemi ved 3 ulike tidspunkt og hvor andre årsaker (primært vitamin D mangel) er utelukket. Langtidsstudier har vist at denne tilstand oftest går over i manifest hyperkalsemi (PHPT).
- \* **MEN-1 og MEN-2** har begge PHPT som viktig manifestasjon, hvor det oftest er tale om hyperplasi av alle 4 kjertler. Diagnostiseres basert på familieanamnese og gentesting. (Estmert ca 10 % pasienter med PHPT).

# Behandling

- \* Primærbehandling av PHPT er **paratyreoidektomi** enten som selektivt inngrep med fjernelse av en kjertel basert på scintigrafiske/ultralyd funn eller halseksplorasjon ved mistanke om hyperplasi eller vanskelig lokalisierbar adenom.
- \* **Pasienter med følgende tilstander bør primært få tilbud om operasjon:**
  - S-Ca (albuminkorrigert) > 2,75 mmol/L
  - Påvist nyrestein eller nefrokalsinose
  - Osteoporose (T-score < -2,5) og/eller lavenergi fraktur.
  - Alder < 50 år uansett s-Ca
  - Redusert nyrefunksjon med eGFR < 60 ml/min.

# Behandling av pasienter som ikke oppfyller kriteriene for kirurgisk behandling

- \* Asymptomatiske pasienter ( $> 50$  år) med S-Ca (albuminkorrigert)  $< 2,75$  mmol/L som ikke vil opereres bør observeres (ca 1/3 vil utvikle manifest sykdom i løpet av 15 år).
- \* Ev. osteoporose kan behandles med spesifikk osteoporosebehandling (primært bisfosfonater eller denusomab).
- \* Ev. Vitamin D-mangel skal korrigeres, idet det kan forverre de kliniske manifestasjoner av sykdommen. Tilstreb s-25-vitamin D  $> 75$  nmol/L. Det vil vanligvis ikke forverre hyperkalsemien.
- \* Symptomatiske eldre eller eldre med s-Ca  $> 2,75$  mmol/L, som ikke tåler operasjon kan behandles med Calcilytikum (Mimpara)

# Mimpara

## behandling ved primær hyperparatyreoidisme hos voksne, inkl. eldre >65 år:

- \* Anbefalt startdose er 30 mg 2 ganger daglig. For å redusere serumkalsiumkonsentrasjon til eller under øvre normalverdi bør preparatet titreres hver 2.-4. uke med sekvensielle doser på 30 mg 2 ganger daglig, 60 mg 2 ganger daglig, 90 mg 2 ganger daglig og 90 mg 3 eller 4 ganger daglig etter behov.
- \* Serumkalsiumnivået bør måles innen 1 uke etter start eller endret dosering, deretter hver 2.-3. måned. Etter titrering til maks. dose bør serumkalsium undersøkes periodisk, og seponering vurderes hvis klinisk relevant reduksjon i serumkalsium ikke opprettholdes.
- \* OBS kun symptomatisk behandling, Mimpara påvirker ikke bentetthet.

# Guidelines for Monitoring Patients with Asymptomatic PHPT Who Do Not Undergo Parathyroid Surgery: A Comparison of Current Recommendations With Previous Ones

| Measurment    | 1990                                      | 2002                                          | 2008                                          | 2013                                                                                             |
|---------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Serum calcium | Biannually                                | Biannually                                    | Annually                                      | Annually                                                                                         |
| Skeletal      | DXA annually forearm                      | DXA, annually (3 sites)                       | DXA, every 1 -2 y (3 sites)                   | Every 1-2 y(3 sites), x-ray or VFA of spine if clinically indicated (eg. height loss, back pain) |
| Renal         | eGFR , annualy;<br>S-creatinine, annually | eGFR, not recomendede; s-creatinine, annually | eGFR, not recommended; s-creatinine, annually | eGFR annually, s-creatinine annually, if renal stones suspected 24h, u-sound or CT               |

# Indikasjoner for parathyroidea kirurgi under observasjon

| Measurement                            | 2013                                                                                                                            |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Serum calcium (>upper limit of normal) | >1 mg/dL (>0.25 mmol/L)                                                                                                         |
| Skeletal                               | A. T-score <-2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius; or a significant reduction in BMD <sup>a</sup> |
|                                        | B. Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA                                                                                 |
| Renal                                  | A. CrCl < 60 cc/min                                                                                                             |
|                                        | B. Clinical development of a kidney stone or by imaging (x-ray, ultrasound, or CT)                                              |

# Kilder

- \* Nasjonal veileder i endokrinologi

- \* **Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop**

John P. Bilezikian Maria Luisa Brandi Richard Eastell Shonni J. Silverberg Robert Udelsman Claudio Marcocci John T. Potts, Jr

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 10, 1 October 2014, Pages 3561–3569,

<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>

- \* Uptodate