

Hyperkalcemi

Definition:

- P-kalcium (albuminkorrigerat) alternativt joniserat kalcium > 2 SD för ålder

| Ålder | P-Kalcium |
|---------------|--------------------|
| 0 - 10 dagar | 1.9 - 2.6 mmol/l |
| 10 dgr - 2 år | 2.25 - 2.75 mmol/l |
| 2 - 12 år | 2.20 - 2.70 mmol/l |
| 12 - 18 år | 2.10 - 2.55 mmol/l |

| Ålder | Kalciumjon |
|-----------|--------------------|
| 0 - 1 år | 1.1 - 1.48 mmol/l |
| 1 - 18 år | 1.20 - 1.38 mmol/l |
| Vuxna | 1.15 - 1.33 mmol/l |

Klinisk bild vid hyperkalcemi

- Accidentellt upptäckt hos symtomfritt barn
- Illamående och kräkningar
- Buksmärtor
- Obstipation
- Failure to thrive
- Hypotoni
- Polyuri
- Dehydrering
- Hos äldre barn är psykiatriska symtom vanliga
- Vid svår hyperkalcemi CNS symtom som letargi, kramper och koma. Pankreatit

Svårighetsgrad

- Mild < 3.0 mmol/l
- Måttlig $3.0 - 3.5$ mmol/l
- Svår > 3.5 mmol/l

Akut provtagning vid hyperkalcemi

- Analysera akut
 - P-Kalcium
 - P-Albumin
 - S/B-Kalciumjon
 - P-Fosfat
 - P-kreatinin
 - P-Urea
 - P-PTH
 - P-ALP
- Ta prov för senare analys
 - S-25 OH vitamin D
 - P-1,25 (OH)₂ vitamin D
 - U kalcium/kreatinin

- Andra undersökningar

- Ultraljud njurar (För bedömning av nefrokalcinosis)
- Bedömning av njurarnas koncentrationsförmåga
- Ultraljud av paratyreoidea (Vid misstänkt hyperparatyreoidism)
- Sestamibiscintigrafi (vid misstänkt hyperparatyreoidism)
- Provtagning på förlädrarna (vid misstänkt störning av CaSR-funktionen)

PTH

- Ökar kalciummobiliseringen från skelettet
- Ökar kalciumresorptionen från njuren.
- Ökar 1 hydroxyleringen av 25-OH D-vitamin till aktivt 1-25 OH D-vitamin i njuren vilket i sin tur leder till ökad kalciumresorption från tarmen
- Ökar fosfatutsöndringen i njuren

Vitamin D

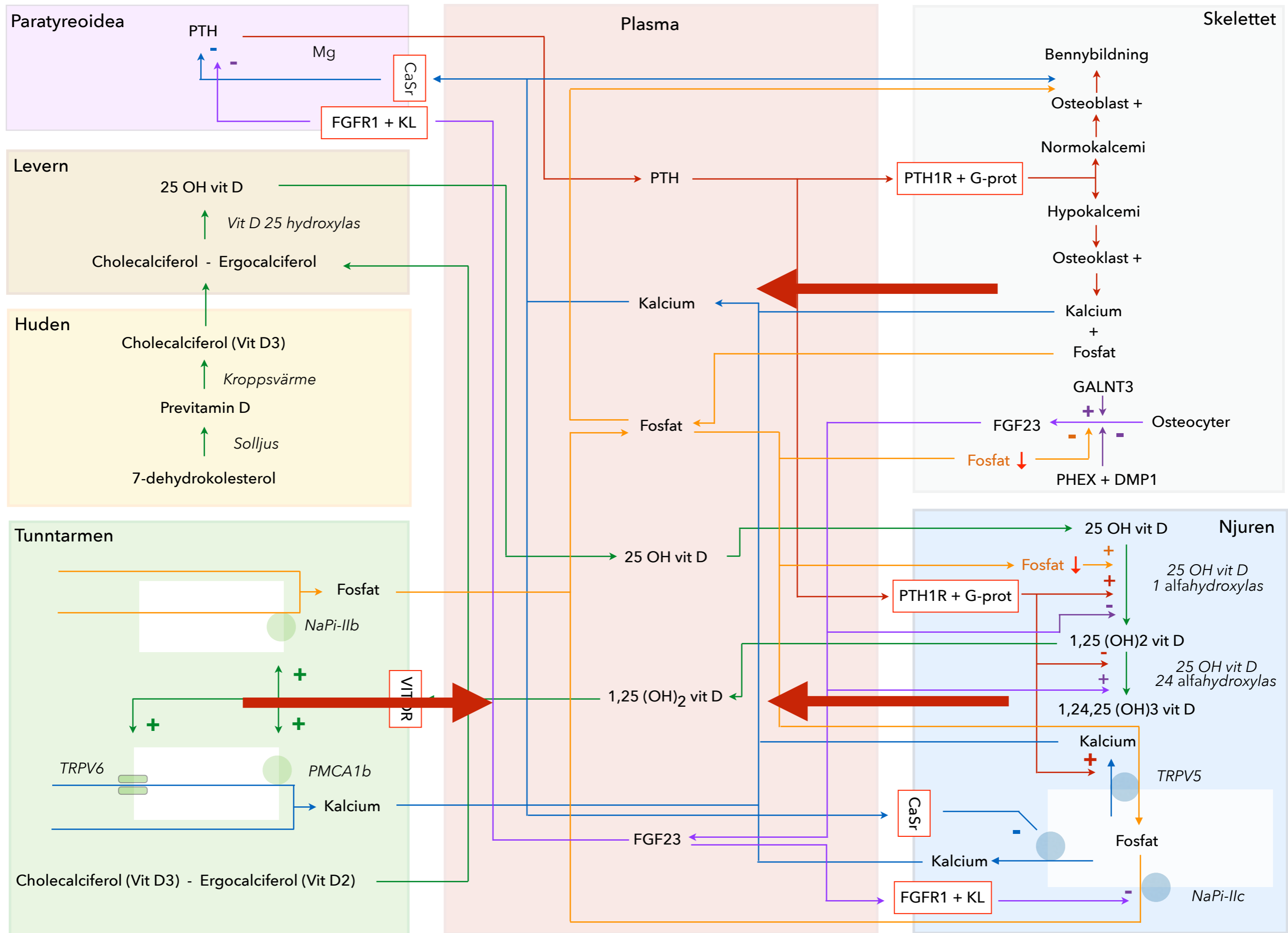
- Ökar kalcium och fosfatupptaget i tarmen
- Ökar frisättningen av kalcium och fosfat från skelettet genom att facilitera PTH-effekten

Kalcium sensning receptorn

- Minskar PTH-sekretionen
- Ökar kalciumutsöndringen i urinen

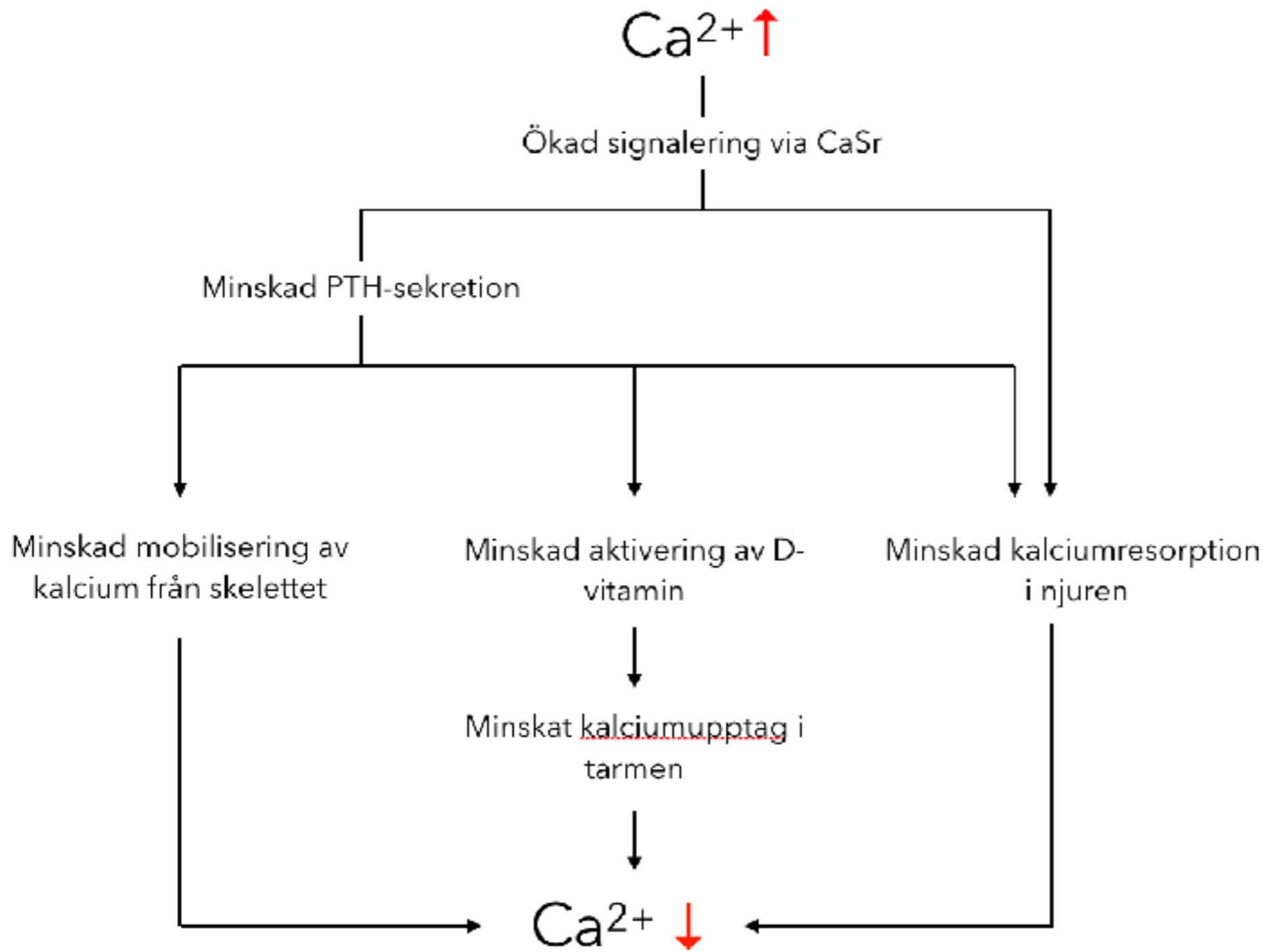
Patofysiologi vid hyperkalcemi

- Ökad kalciumupptag från tarmen
- Ökad mobilisering av kalcium från skelettet
- Ökad kalciumresorption från urinen



Orsaker till hyperkalcemi

- Ökad PTH sekretion
- Överskott av D-vitamin
- Störd funktion i Calcium sensing receptorn
- Andra orsaker



- PTH ↓
- 1,25 (OH)₂ vit D ↓
- Kalciumutsöndringen i urinen ↑

Hyperkalcemi

Lågt PTH

- Kongenitala syndrom
 - Williams syndrom
 - Jansens metafyseala dysplasi
- Idiopatisk infantil hyperkalcemi
- D-vitaminintoxikation
- Sekundär hyperkalcemi
- Malignitet med sekundärPTHrP-produktion, osteolys eller aktivering av D-vitamin.
- Endokrinopati
 - Tyreotoxikos
 - Addison
 - Feokromocytom
 - Svår kongenital hypotyreos
- Immobilisering
- Granulomatös sjukdom
 - Sarkoidos
 - Tuberkulos
- Subkutan fettnekros
- Hypofosfatemi
- Medfödda metabola sjukdomar

Normalt/Högt PTH

- Primär hyperparatyreoidism
- Familjär isolerad hyperparatyreoidism
- MEN 1 och MEN2A
- Hyperparathyroid Jaw tumour syndrome
- Isolerade paratyreoideaadenom
- Tertiär hyperparatyreoidism (njursvikt)
- Neonatal svår hyperparatyreoidism (homocygota inaktiverande CaSR-mutationer)
- Maternell hypokalcemi
- Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi (inaktiverande mutation i CaSR)

Hyperkalcemi med lågt PTH

Analysera 25 OH vitamin D och 1,25 OH₂ Vitamin D

Normala D-vitaminnivåer

Överväg analys av PTHrP

Normal PTHrP

- Williams syndrom
- Jansens metafyseala dysplasia
- Malignitet med osteolys (ALL, AML)
- Immobilisering
- MedHypofosfatasi
- Vitamin-A intoxikation
- Thiaziddiuretika
- Hypertyreos.
- Bartter syndrom
- Tyreotoxikos
- Addison´s sjukdom

Hög PTHrP

- Malignitet (ALL, lymfom, medulloblastom, Leversarkom)

Högt 1,25 OH₂ Vit D

- Idiopatisk infantil hyperkalcemi
- Malignitet (lymfom, ovariellt dysgerminom)
- Lågt fosfatintag
- Fosfatförlorande tubulopati
- Granulomatös sjd
 - Subkutan fettvävsnekros
 - Sarkoidos
 - Tuberkulos
 - HIV
 - Histoplasmos

Högt 25 OH vit D

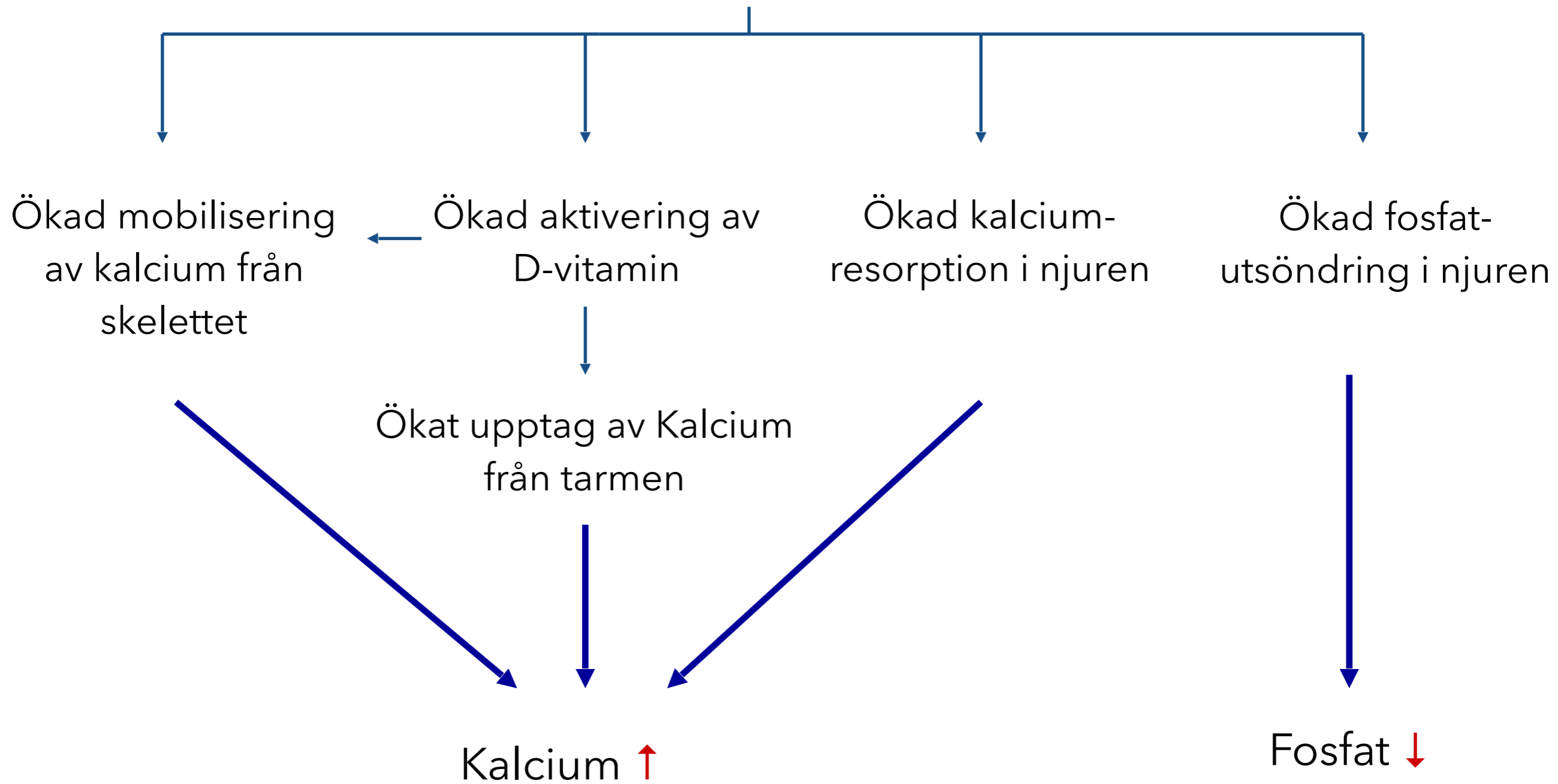
- D-vitaminintoxikation

Hyperkalcemi med normalt/högt PTH

- Primär hyperparatyreoidism (2-5/100000 barn jämfört med 1/1000 vuxna. 1% av hyperkalcemierna hos barn)
- Familjär isolerad hyperparatyreoidism (FIHP)
- MEN 1 och MEN2
- Hyperparathyroid jaw tumour syndrome
- Tertiär hyperparatyreoidism (njursvikt)
- Maternell hypokalcemi
- Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi (inaktiverande mutation i CaSR)
- Neonatal svår primär hyperparatyreoidism (homocygota eller compound heterozygota inaktiverande CaSR-mutationer)

Ökad PTH sekretion

PTH ↑



PTH-överskott

Ca⁺⁺



P

nl - ↓

PTH



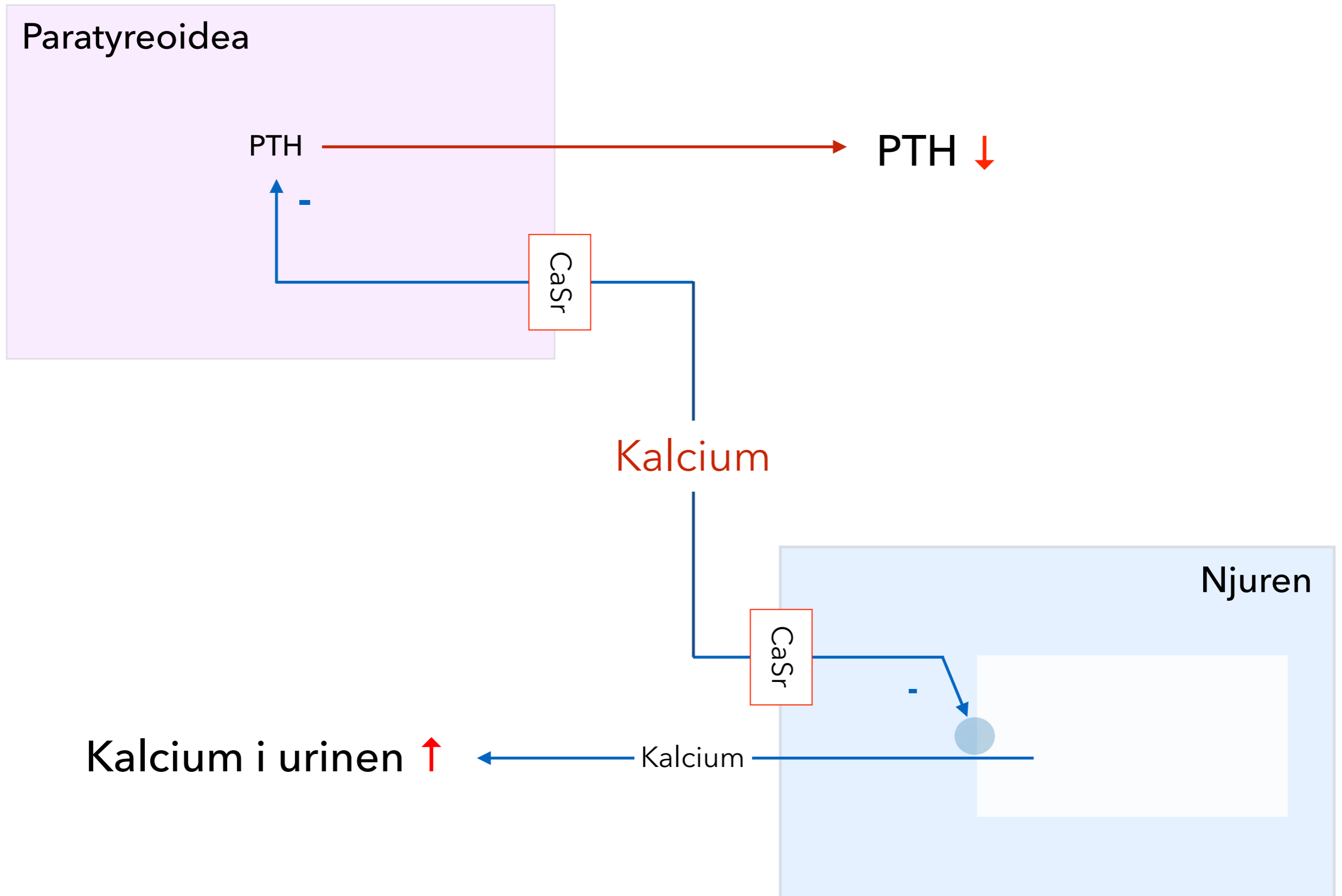
ALP

±

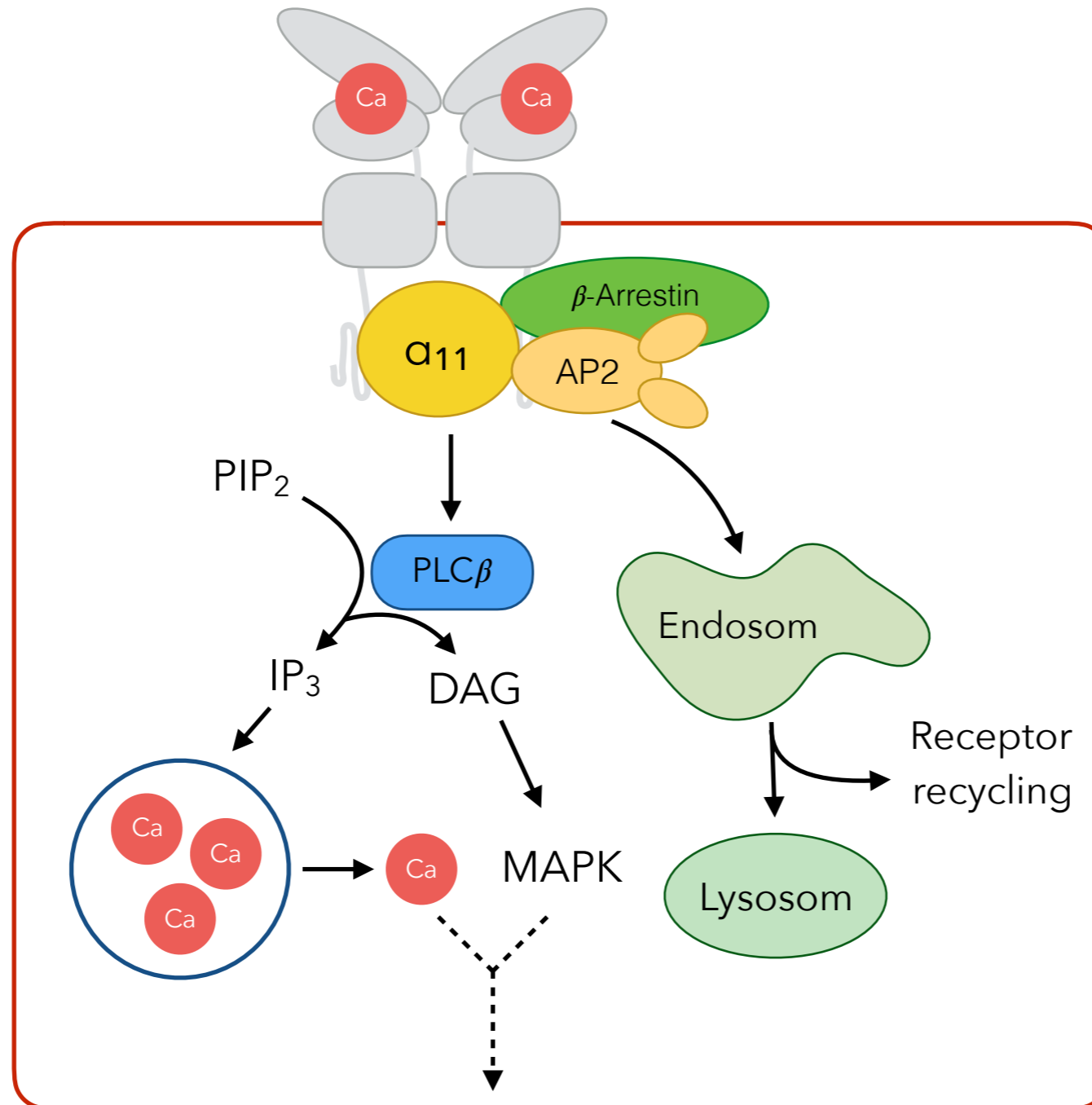
U Ca/krea

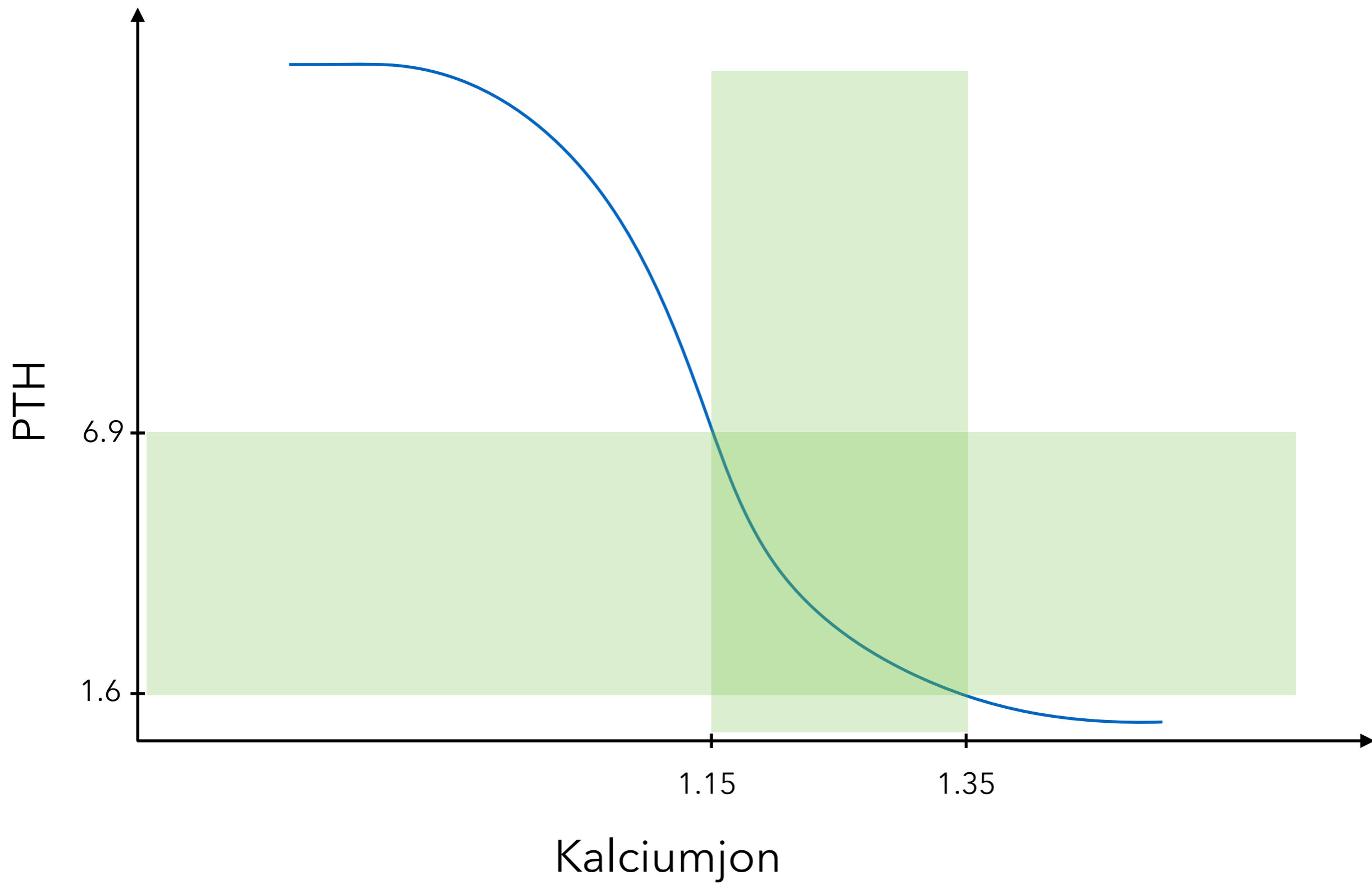
nl - ↑

Störd CaSR-funktion

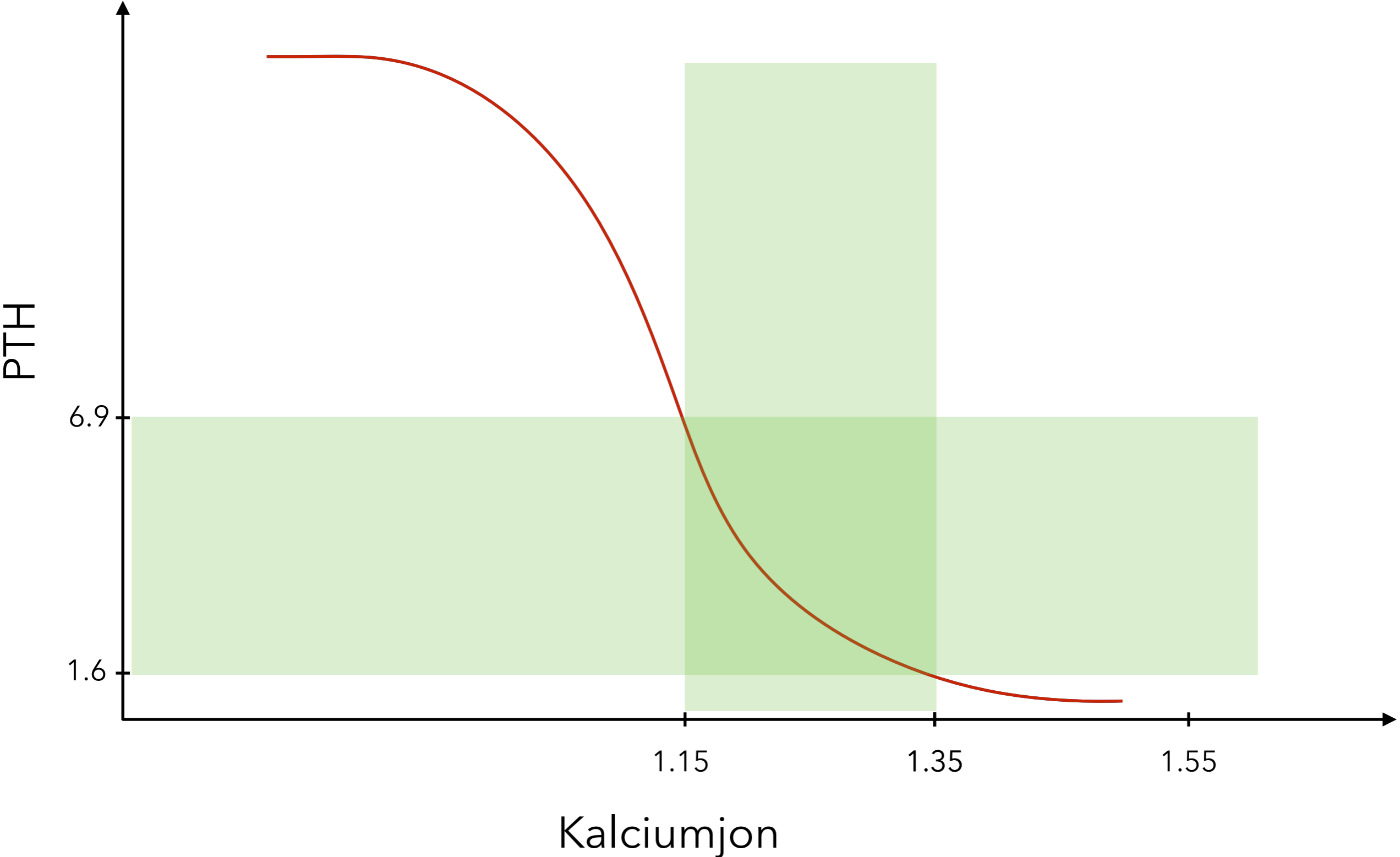


Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi och neonatal svår primär hyperparatyreoidism

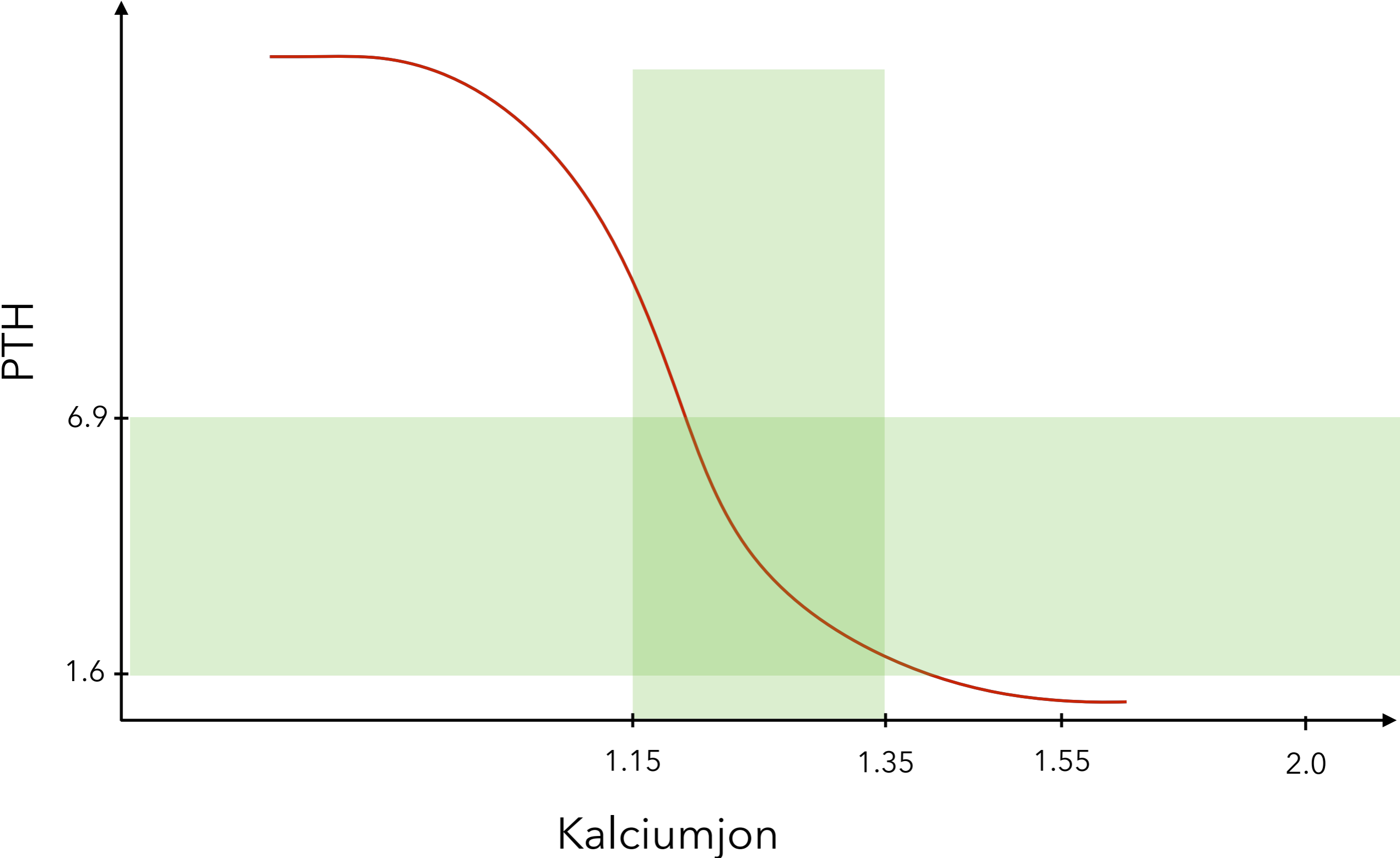




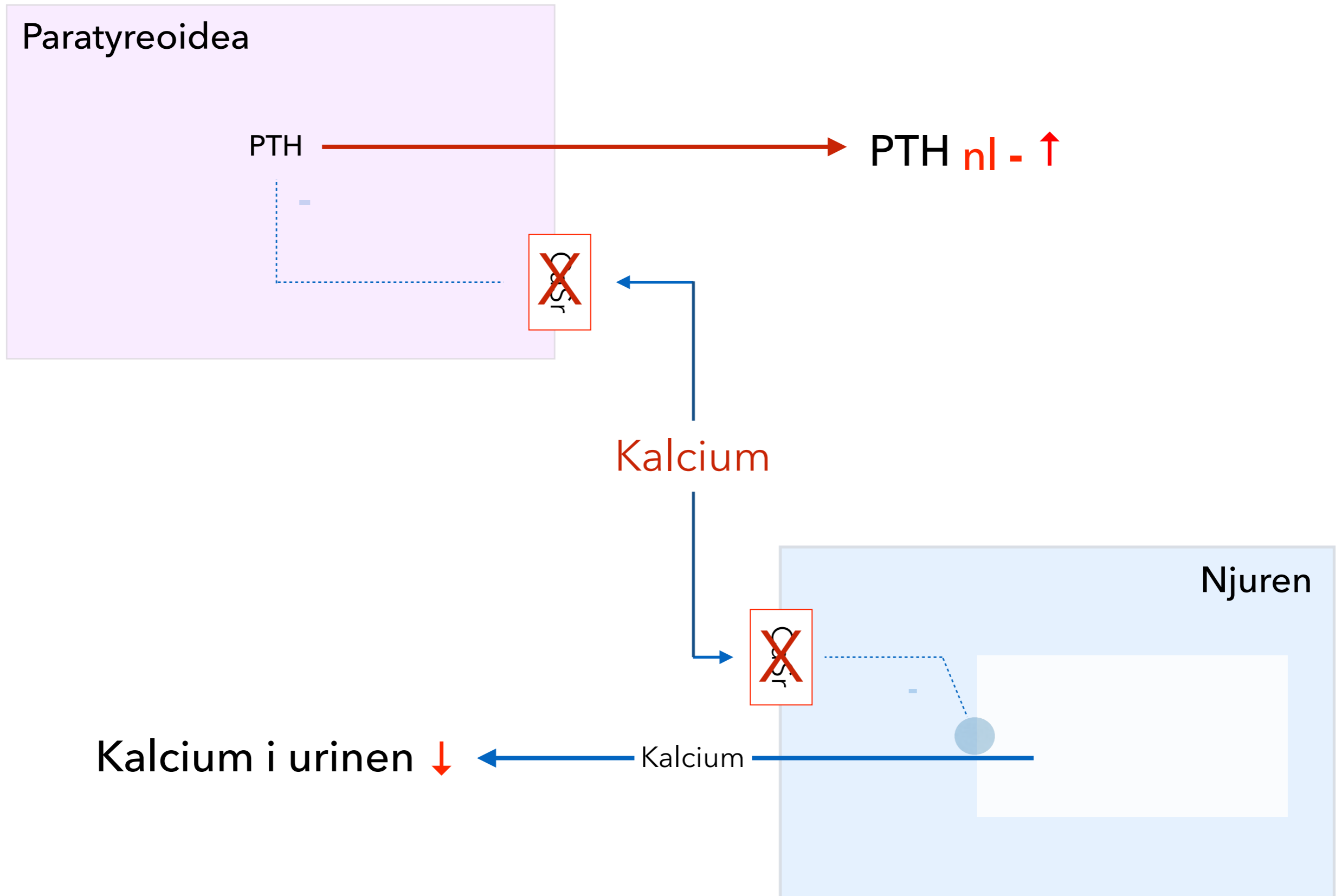
Inaktiverande mutation i CaSR (Heterozygota mutationer)



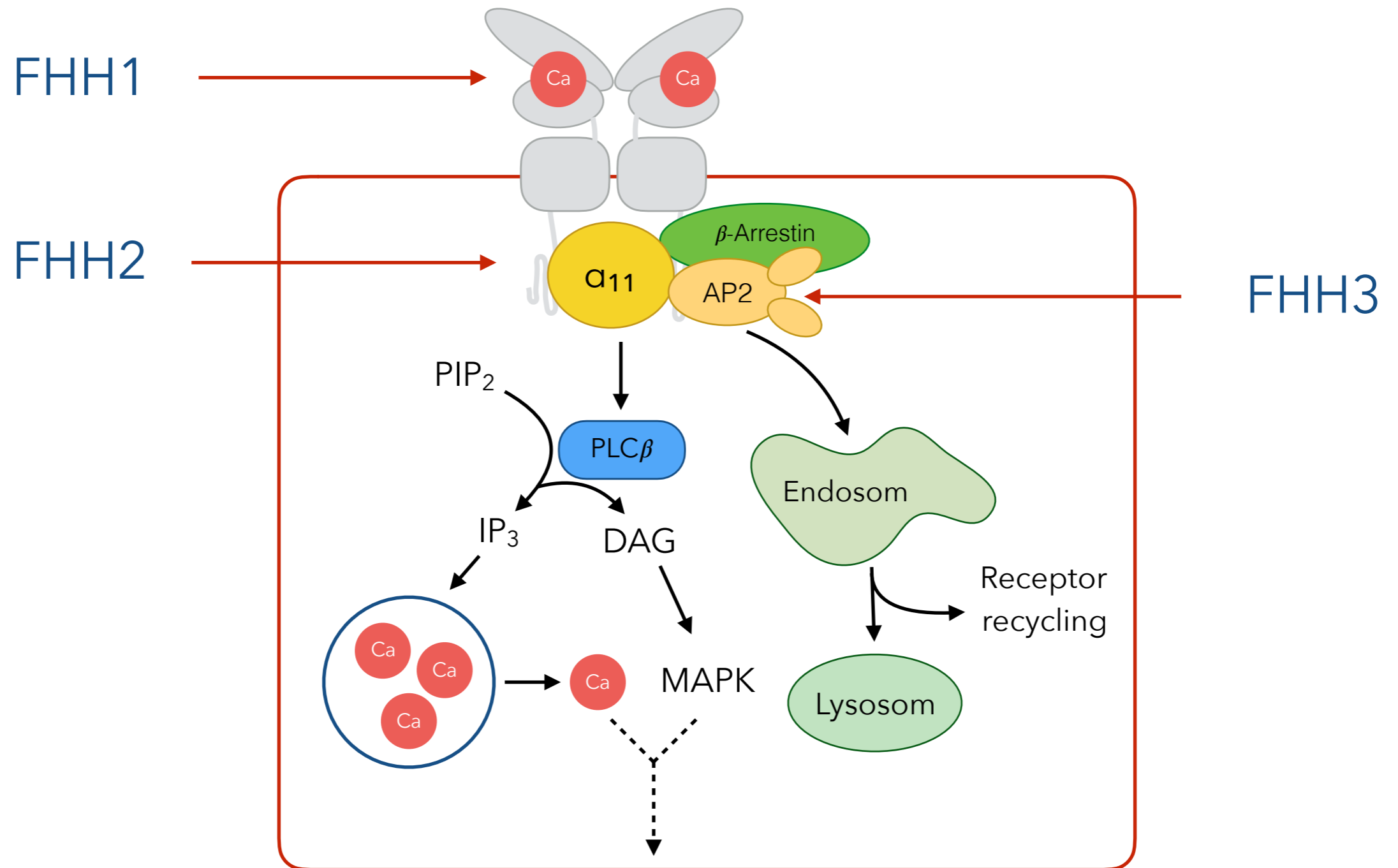
Inaktiverande mutation i CaSR (Homozygota mutationer)



Störd CaSR-funktion



Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi



Inaktiverad CaSR

Ca⁺⁺



P

nl - ↓

PTH

nl - ↑

ALP

±

U Ca/Krea

nl - ↓

Hyperkalcemi med lågt PTH

- Kongenitala syndrom
 - Williams syndrom (1/10000 nyfödda)
 - Jansens metafyseala dysplasi
- Idiopatisk infantil hyperkalcemi
- D-vitaminintoxikation
- Malignitet med sekundär PTHrP-produktion, osteolys eller aktivering av D-vitamin.
- Endokrinopati
 - Tyreotoxikos
 - Addison
 - Feokromocytom
 - Svår kongenital hypotyroes
- Immobilisering
- Granulomatös sjukdom
 - Sarkoidos
 - Tuberkulos
- Subkutan fettnekros
- Hypofosfatemi
- Medfödda metabola sjukdomar

Hyperkalcemi med lågt PTH och höga D-vitaminnivåer

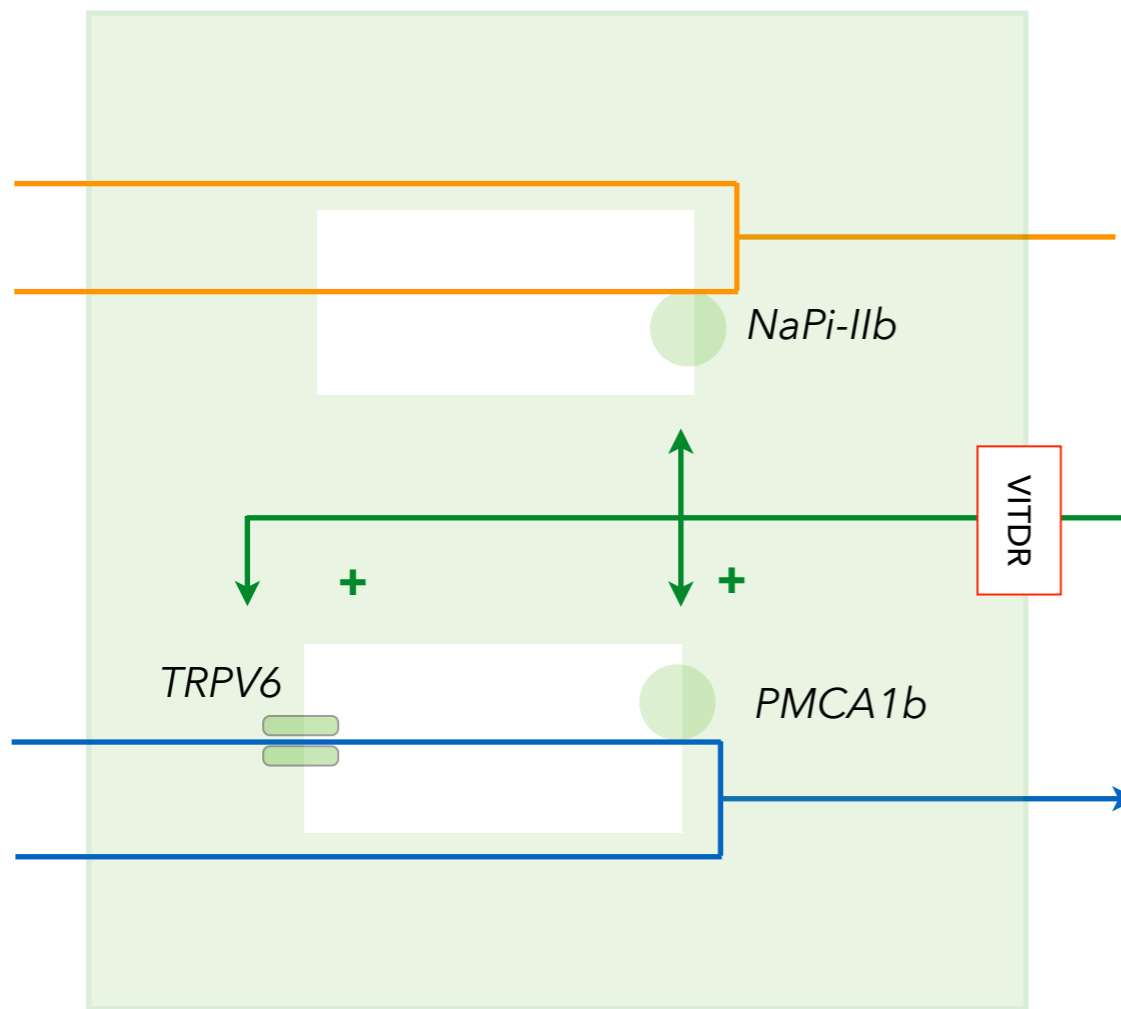
```
graph TD; A[Hyperkalcemi med lågt PTH och höga D-vitaminnivåer] --> B[Högt 1,25 OH2 Vit D]; A --> C[Högt 25 OH vit D];
```

Högt 1,25 OH₂ Vit D

- Idiopatisk infantil hyperkalcemi
- Malignitet (lymfom, ovariellt dysgerminom)
- Lågt fosfatintag
- Fosfatförlorande tubulopati
- Subkutan fettvävsnekros
- Granulomatös sjukdom
 - Sarkoidos
 - Tuberkulos
 - HIV
 - Histoplasmos
 - CMV
 - Mb Crohn

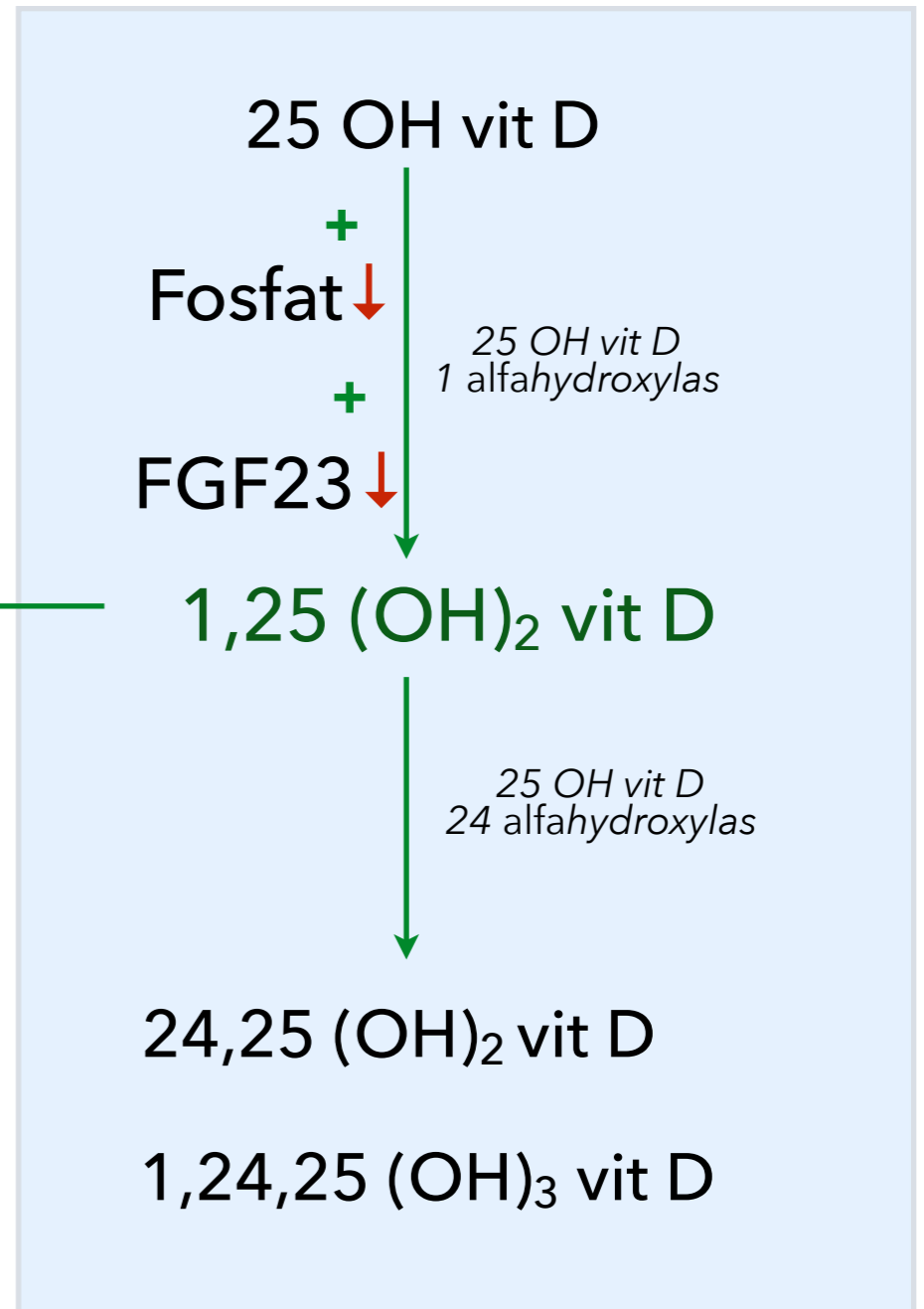
Högt 25 OH vit D

- D-vitaminintoxikation



Fosfat ↑

Kalcium ↑



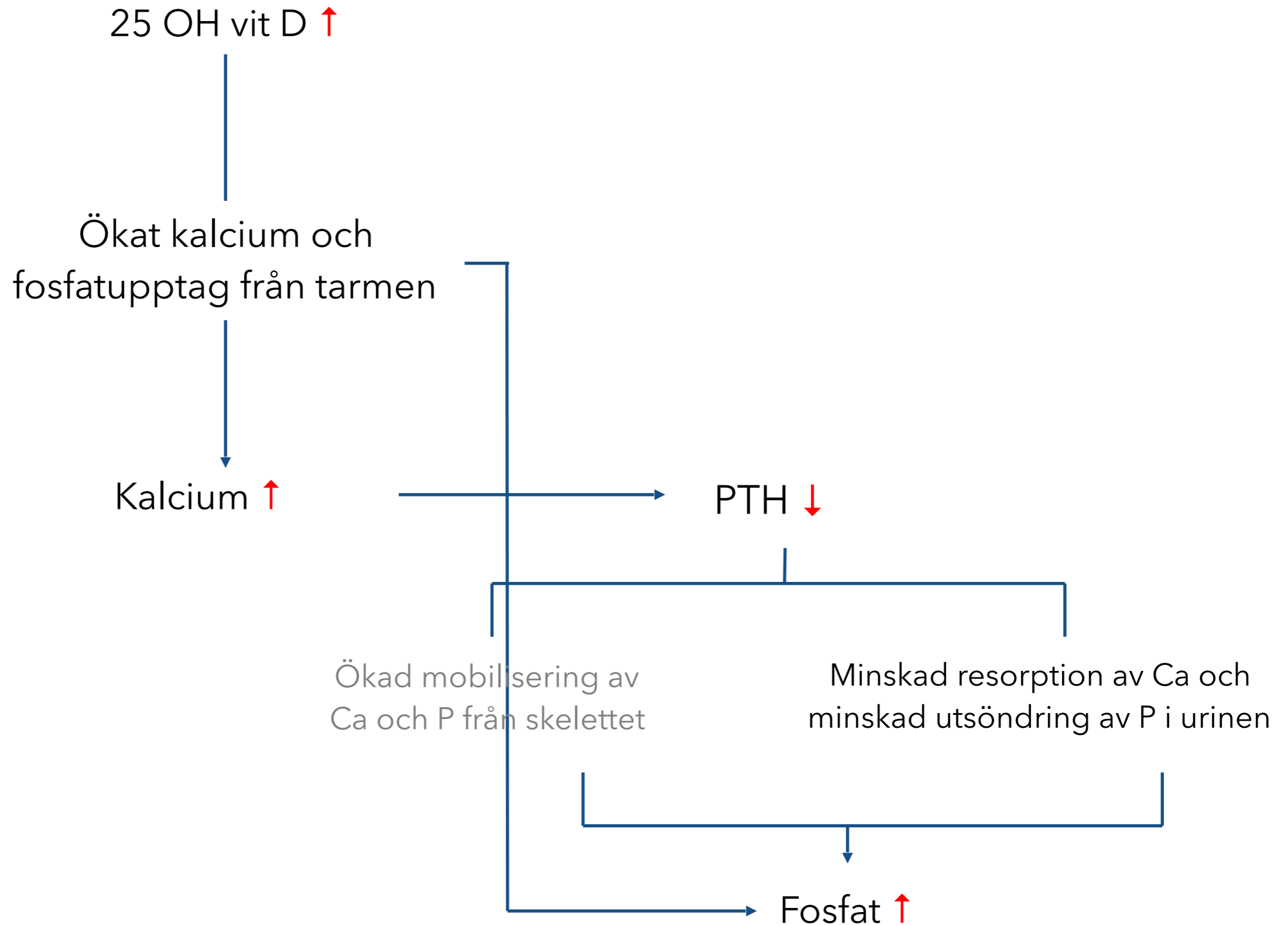
Extrarenal aktivering av D-vitamin

- Granulomatös sjukdom
 - Sarkoidos
 - Tuberkulos
 - Histoplasmos
 - CMV
 - Mb Crohn
- Subkutan fettvävsnekros
- Vissa maligniteter
 - Lymfom
 - Ovariella dysgerminom

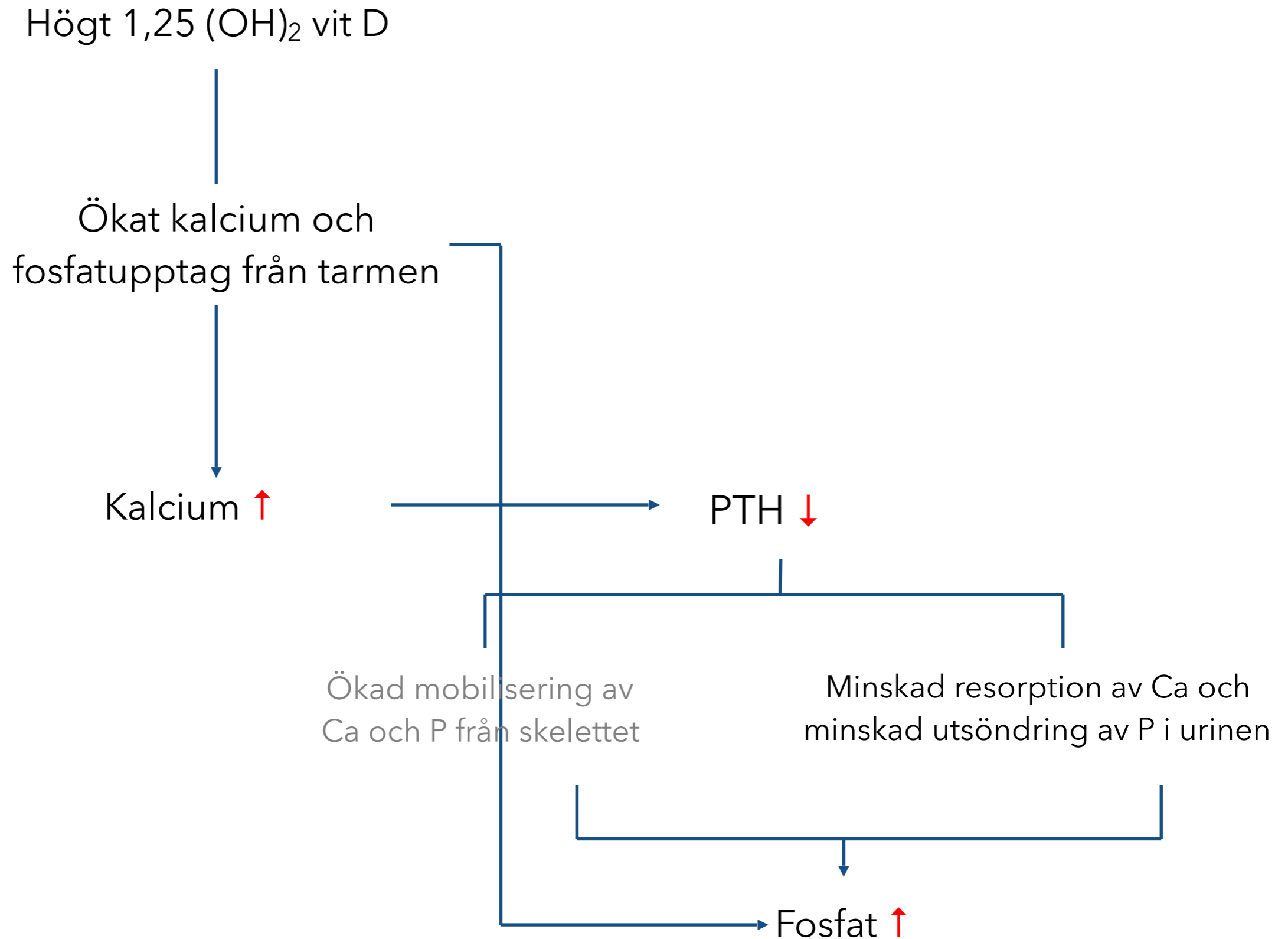
Ökad renal aktivering av D-vitamin

- Lågt fosfat
 - Bristande fosfatintag
 - Fosfatförlorande tubulopati
 - Idiopatisk infantil hyperkalcemi
- Minskad inaktivering av aktivt 1,25 (OH)₂ vitamin D
 - Idiopatisk infantil hyperkalcemi

D-vitaminintoxikation



Ökad produktion av $1,25(\text{OH})_2$ vit D



Överskott av vit D

Ca⁺⁺



P



PTH



ALP



U Ca/Krea



Hyperkalcemi med lågt PTH och normala D-vitaminnivåer



Normal PTHrp

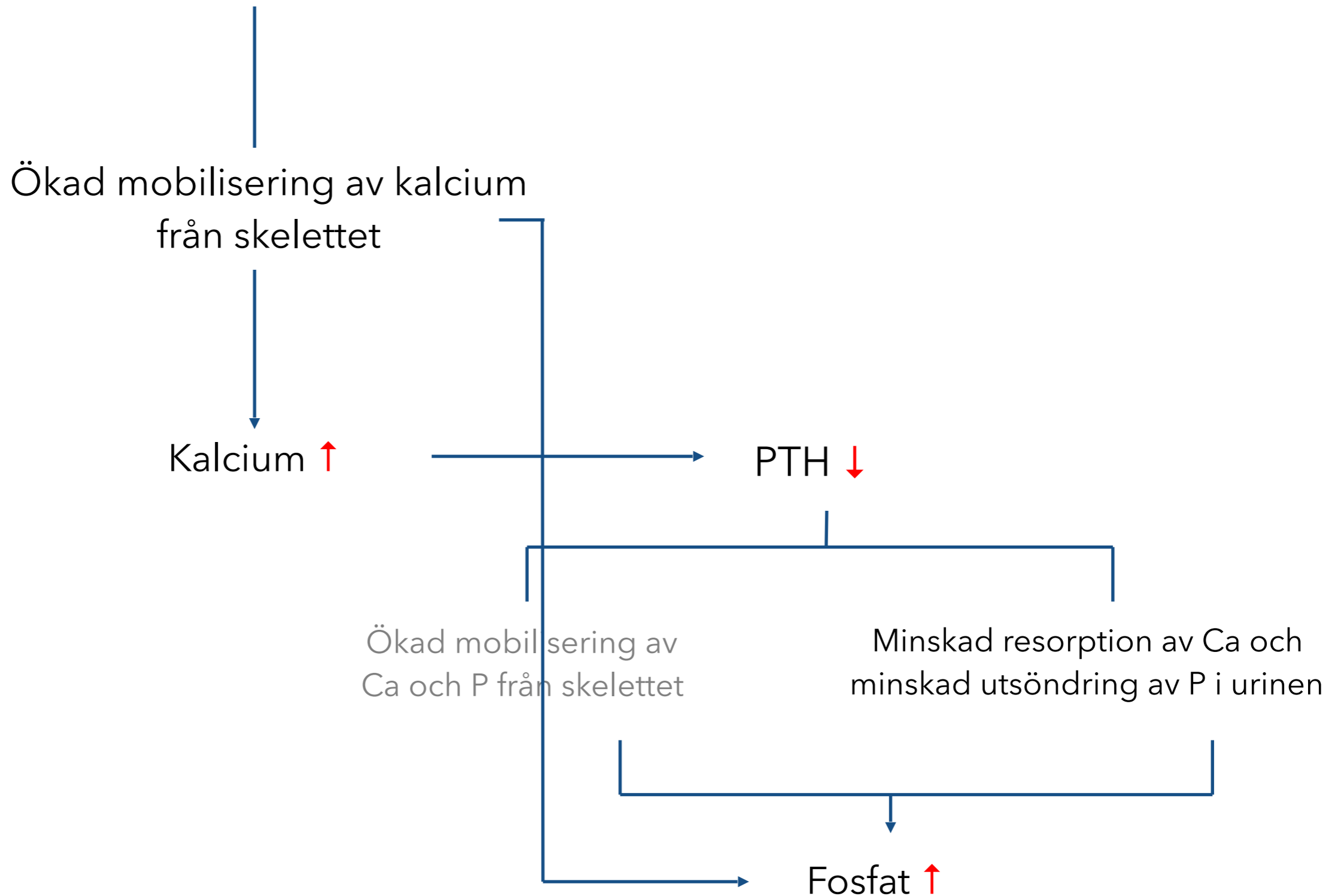
- Kongenitala syndrom
 - Williams syndrom
 - Jansens metafyseala dysplasia
- Malignitet med osteolys (ALL, AML)
- Immobilisering
- Medfödda metabola sjukdomar
 - Hypofosfatasi
 - Kongenital laktasbrist
 - Blue diaper syndrom
- Läkemedel
 - Vitamin-A intoxikation
 - Thiaziddiuretika
 - Cytostatika
- Endokrinopatier
 - Hypertyreos.
 - Addison
 - Feokromocytom
 - Svår kongenial hypotyreos

Hög PTHrp

- Malignitet (lymfom, medulloblastom, hepatoblastom, hepatocellulär cancer, rabdomyosarkom)

Hyperkalcemi sekundär till osteolys/immobilisering

Malignitet med osteolys/immobilisering



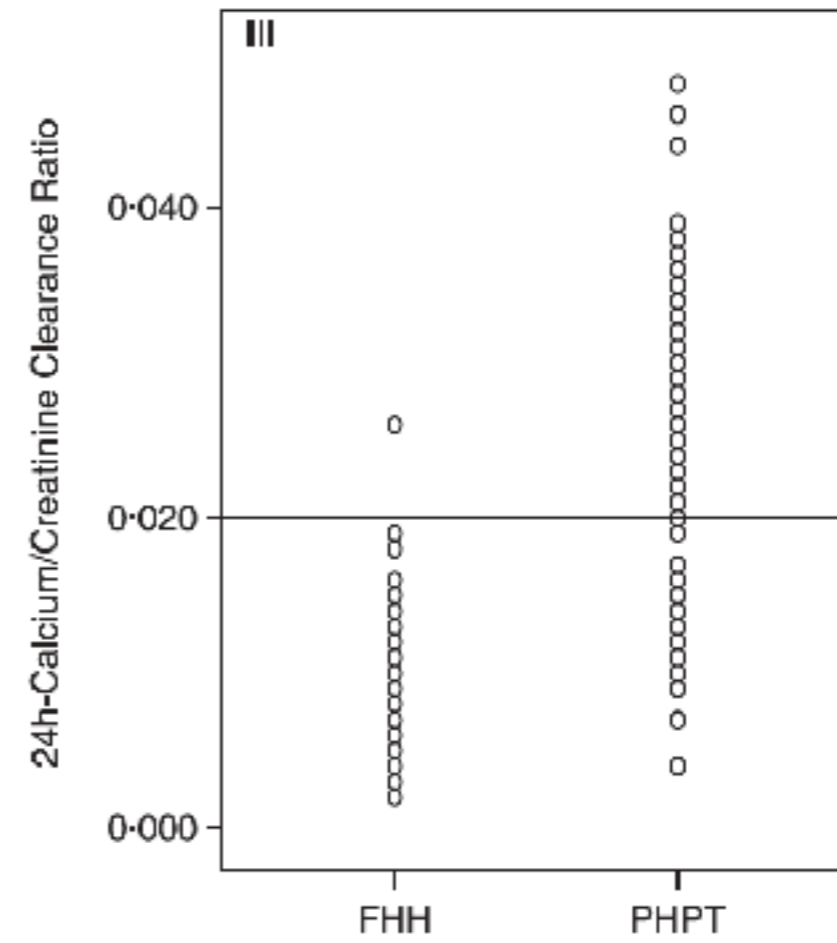
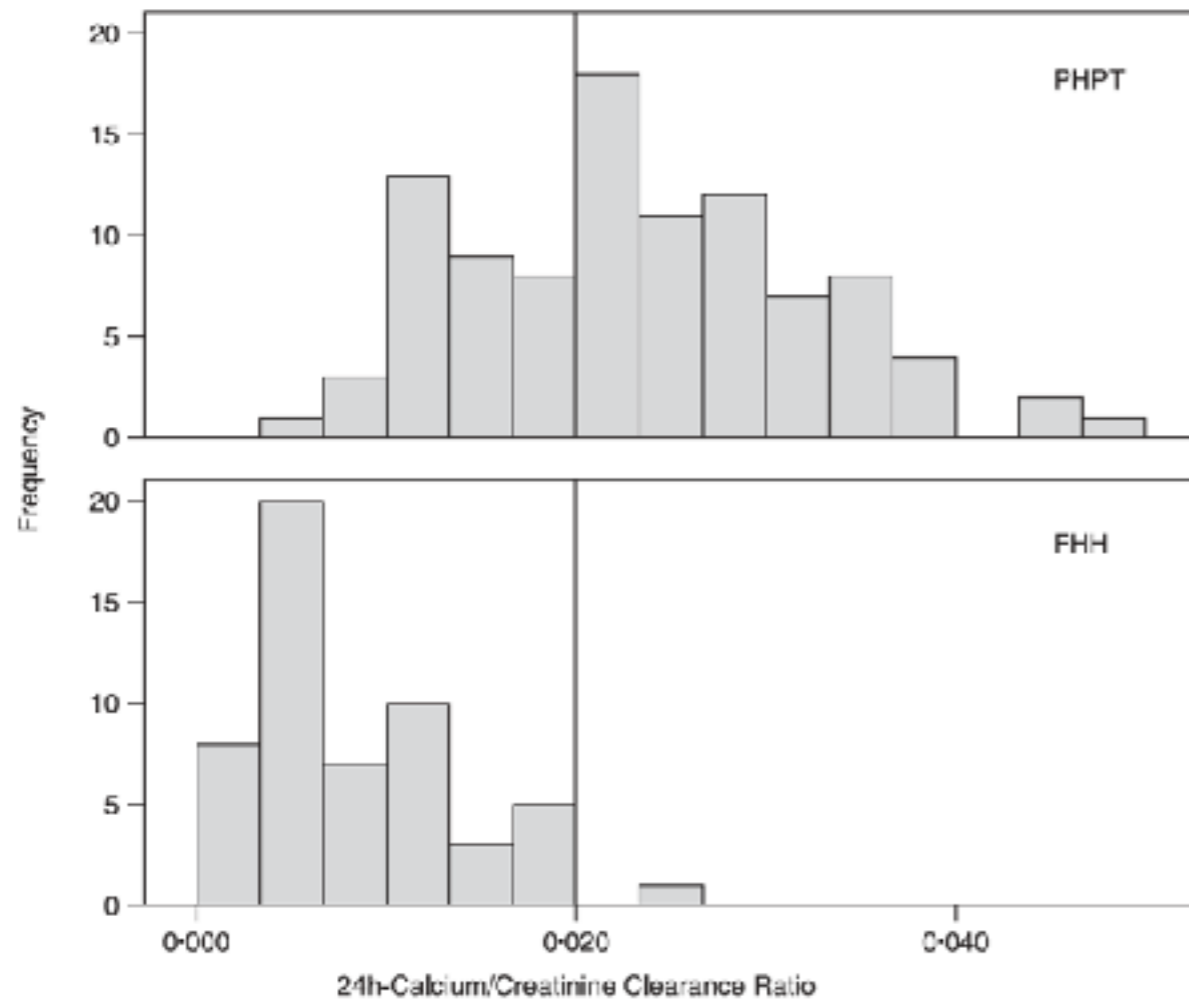
| | PTH-överskott | D-vitaminöverskott Annan orsak | Inaktiverad CaSR |
|------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------|
| Ca ⁺⁺ | ↑ | ↑ | ↑ |
| P | nl - ↓ | ↑ | nl |
| PTH | nl - ↑ | ↓ | nl - ↑ |
| ALP | ± | ± | ± |
| U Ca/krea | nl - ↑ | ↑ | nl - ↓ |

Kalzium:Kreatinin Clearance Ratio

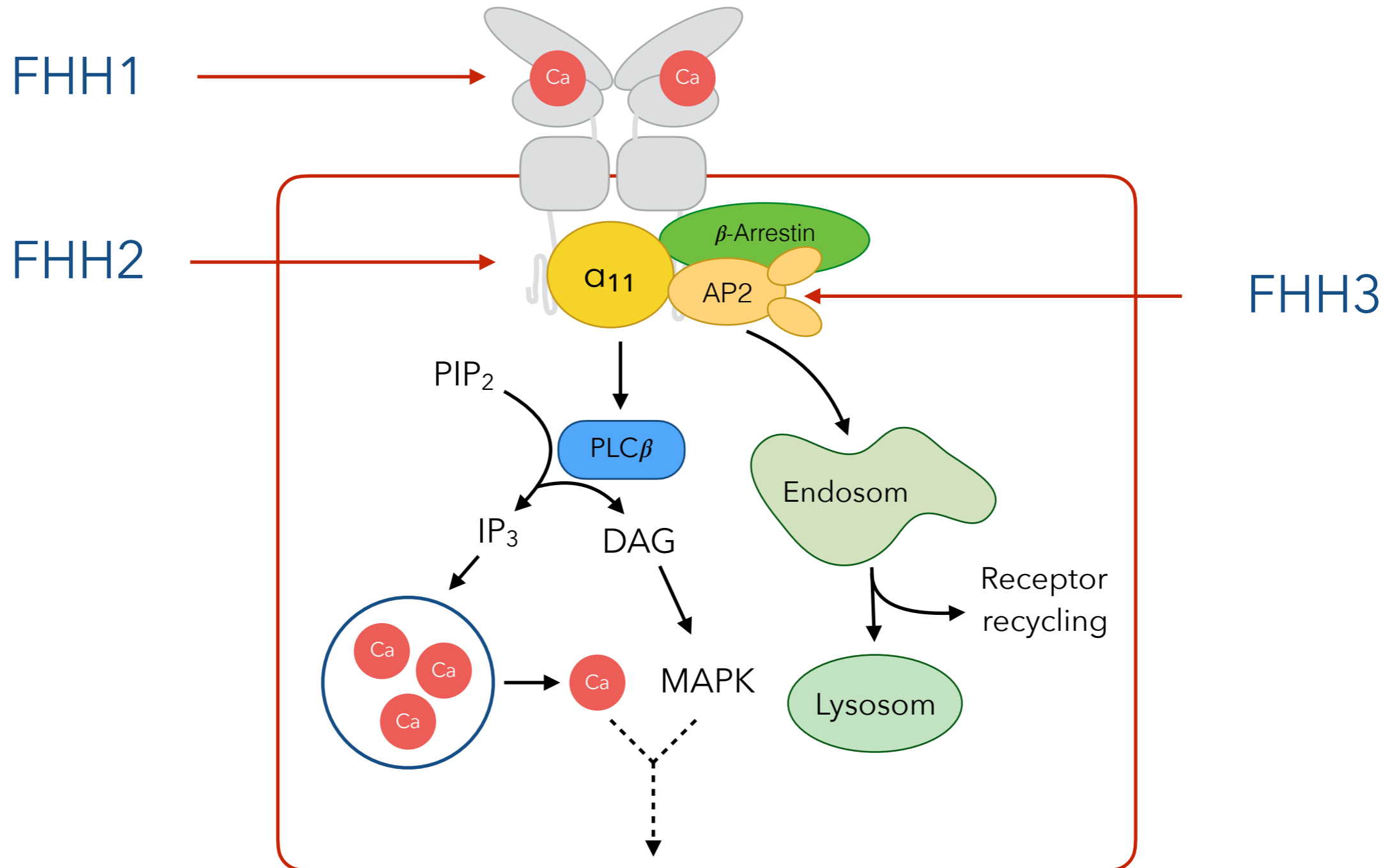
tU kalzium mmol/l x P-kreatinin mmol/l

P-kalzium mmol/l x tU-Kreatinin mmol/l

- Primär hyperparatyreoidism > 0.02
- FHH < 0.01

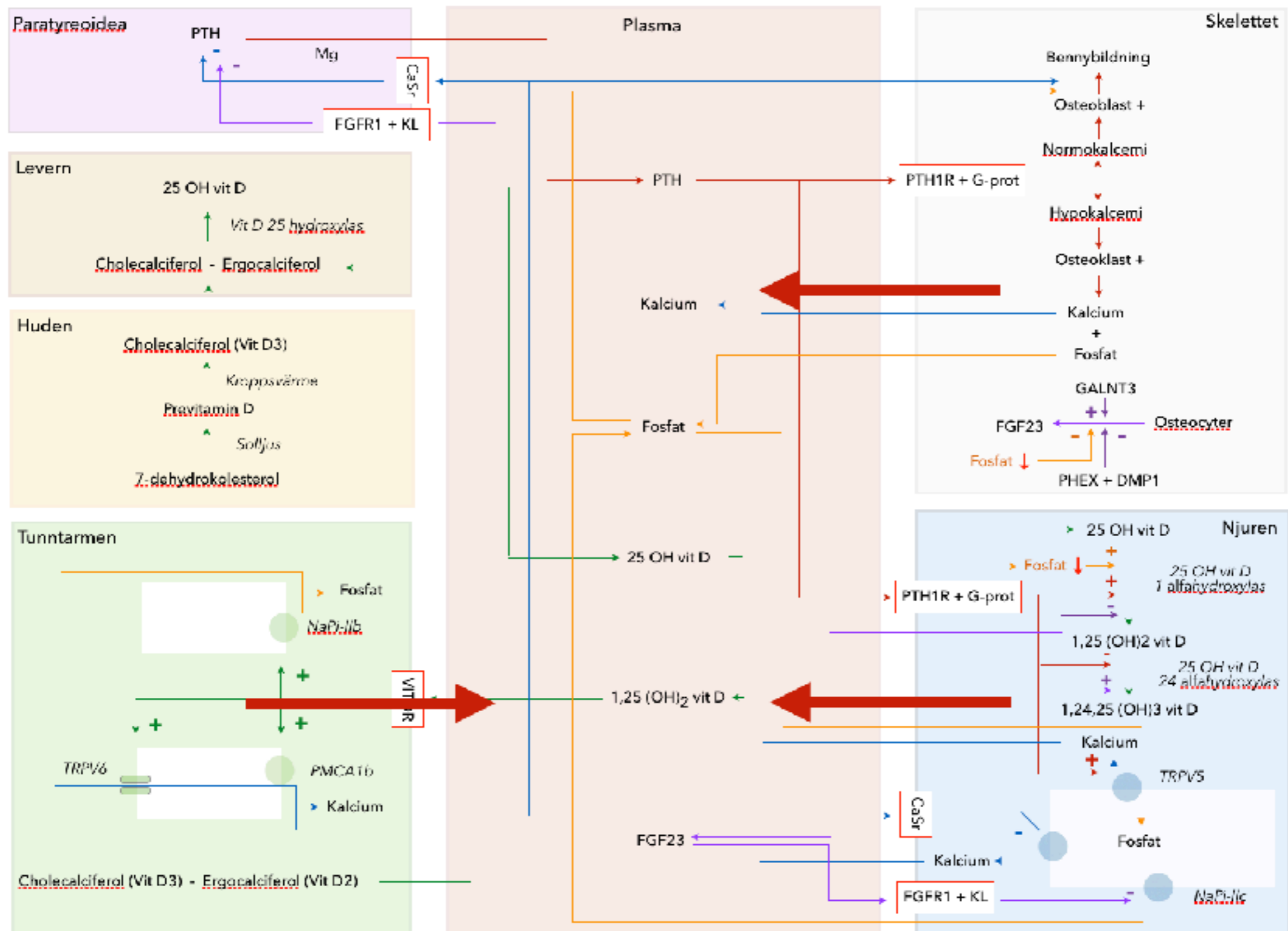


Vid kalcium:kreatinin Clearance ratio < 0.02
rekommenderas genetisk analys



| | PTH- överskott | D-vitaminöverskott Annan orsak | Inaktiverad CaSR |
|------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Ca ⁺⁺ | ↑ | ↑ | ↑ |
| P | nl - ↓ | nl - ↑ | nl - ↓ |
| PTH | nl - ↑ | ↓ | nl - ↑ |
| ALP | ± | ± | ± |
| U Ca/krea | nl - ↑ | ↑ | nl - ↓ |
| CaSR mutation | Neg | Neg | Pos |

Behandling av hyperkalcemi



Behandling

| | Ökat upptag av kalcium från tarmen | Ökad mobilisering av kalcium från skelettet | Ökat upptag av kalcium från urinen |
|------------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|
| Ökad PTH-sekretion | X | X | X |
| Överskott av D-vitamin | X | X | |
| Malignitet med osteolys | | X | |
| Malignitet med produktion av PTHrp | X | X | X |
| Inaktiverande mutation i CaSR | X | X | X |

Behandling

Hyperkalcemi med symtom eller P-kalcium > 3.0 mmol/L

1. Allmänna åtgärder

- Avsluta eventuell behandling med D-vitamin och andra läkemedel som kan ge hyperkalcemi (thiaziddiuretika)
- Introducera kalciumfattig kost

2. Öka kalciumutsöndringen i urinen

Används oavsett genes till patientens hyperkalcemi.

- Infusion Natriumklorid (9mg/ml). 1,5 - 2 ggr normalt dygnsbehov.
- Furosemid (Impugan[®], Furix[®]) 1 mg/kg intravenöst x 4 (max 40 mg x 4). Påbörjas först när patienten är adekvat rehydrerad.

Ovanstående åtgärder beräknas sänka kalcium 0,25 - 0,75 mmol på ett dygn

3. Minska kalciumupptaget från tarmen

Används i första hand vid överskott av vitamin D, granulomatös sjukdom och diagnosticerad hematologisk malignitet.

- Prednisolon 2 mg/kg fördelat på tre doser (Maximal dygnsdos 20 mg x 3).

4. Minska kalciummobilisering från skelettet

Används framför allt där behandling enligt ovan inte har effekt, vid svår hyperkalcemi, hyperkalcemi associerad med malignitet och hyperkalcemi orsakad av immobilisering.

- Infusion **Pamidronat** (Natriumpamidronat[®]) 0.5 mg/kg intravenöst under 4-6 timmar. Startas först när patienten är adekvat rehydrerad. Sänker kalcium inom 12-24 timmar. Lägsta kalciumvärde ses efter 4-7 dagar. Kalciumsänkande effekten kan kvarstå i 2 -4 veckor.

- **Kalcitonin (Miacalcic®) 5-10 Enheter/kg**
intravenöst x 4. Har snabb effekt på kalciumnivån.
Effekten kvarstår dock i regel bara under några få dagar på grund av takyfylaxi.

5. Dialys

Vid behandlingsrefraktär livshotande hyperkalcemi kan hemodialys övervägas.

6. Minska PTH-insöndringen

Cinaclet (Mimpara). Kalciomimetika. Aktiverar CaSR via allosterisk aktivering av receptorn. Registrerat för användning vid sekundär hyperparatyreoidism vid dialysbehandling hos barn. Kan övervägas vid primär hyperparatyreoidism där operation inte är möjlig och vid neonatal svår primär hyperparatyreoidism.

Hyperkalcemi utan symtom med P-Kalcium < 3.0 mmol/L

- Avsluta eventuell behandling med D-vitamin
- Introducera kalciumfattig kost
- Rekommendera rikligt vätskeintag.