

PROTOCOL HYPERCALCIAEMIE (primaire hyperparathyreoïdie/familiaire benigne hypercalciaemie) (m.i.v. 01-01-1998)

Protocol functiekamer endocrinologie F5, sein: 81 59776

Inleiding

Hypercalciaemie kent vele oorzaken (zie tabel 1), waarvan hyperparathyreoïdie en maligniteit de meest frequente zijn (samen meer dan 90%; Segre en Potts, 1989). Bij patiënten met maligniteiten treedt de hypercalciaemie vaak op in het kader van een reeds gestelde diagnose, terwijl dit bij patiënten met hyperparathyreoïdie niet het geval is. Een veel voorkomende vraag bij een patiënt met een (asymptomatische) hypercalciaemie is dan ook of er sprake is van primaire hyperparathyreoïdie (PHP). De diagnostiek rond deze vraagstelling heeft een belangrijke historische ontwikkeling doorgemaakt.

Table 60-1 Classification of causes of hypercalcemia

<p>Parathyroid related Primary hyperparathyroidism Solitary adenomas Multiple endocrine neoplasia Lithium therapy Familial hypocalciuric hypercalcemia</p> <p>Malignancy related Solid tumor with metastases (breast) Solid tumor with humoral mediation of hypercalcemia (lung, kidney) Haematological malignancies (multiple myeloma, lymphoma/leukaemia)</p>	<p>Vitamin D related Vitamin D intoxication 1,25-(OH)₂D; sarcoidosis and other granulomatous diseases Idiopathic hypercalcemia of infancy</p> <p>Associated with high bone turnover Hyperthyroidism Immobilization Thiazides Vitamin A intoxication</p> <p>Associated with renal failure Severe secondary hyperparathyroidism Aluminium intoxication Milk alkali syndrome</p>
---	---

Tabel 1. Oorzaken van hypercalciaemie (Segre en Potts, 1989).

Hoewel de eerste RIA's voor parathormonen (PTH) reeds in de 60-er jaren beschikbaar kwamen, zijn PTH immunoassays pas sedert enkele jaren betrouwbaar genoeg voor klinisch gebruik. Een essentiële verbetering werd verkregen met de introductie van de immunometrische methode: een (solid-phase gekoppeld) capture antiserum extraheert PTH (en een deel van de fragmenten) uit plasma, waarna een tweede gelabeld antiserum wordt toegevoegd (sandwich-techniek). Op deze manier wordt alleen intact (d.w.z. biologisch actief) PTH gemeten, terwijl ook een grote gevoeligheid wordt bereikt.

In Nederland wordt de tubulaire fosfaat terugresorptie ($TmPO_4/GFR$) als parameter voor PTH activiteit veel gebruikt (Bijvoet, 1969; Walton en Bijvoet, 1975). De fosfaturie bij hyperparathyreoïdie is het gevolg van een verlaging van de $TmPO_4/GFR$. Een belangrijk nadeel van deze parameter is dat hij ook frequent verlaagd is bij patiënten met hypercalciaemie in het kader van een maligniteit (Stewart et al., 1980). Een andere veel gebruikte test is de bepaling van nefrogeen cAMP. Deze parameter was bij 91% van een groep patiënten met PHP (n=57) verhoogd t.o.v. controles (Broadus et al., 1977). Ook deze test discrimineert echter onvoldoende tussen patiënten met PHP en maligniteit-geassocieerde hypercalciaemie (Stewart et al., 1980). Bovendien is de test niet gevalideerd bij patiënten met een GFR kleiner dan 30 ml/min (Segre en Potts, 1989).

Mede op grond van deze gegevens werd door een NIH consensus panel geconcludeerd dat meting van de serumconcentraties van geïoniseerd Ca en PTH (gemeten m.b.v. een immunometrische techniek) de beste en meest kosten-effectieve diagnostische benadering is van de patiënt met hypercalciaemie (NIH Conference, 1991). Het huidige protocol volgt dit advies (zie protocol 1).

Een PTH-gemedieerde hypercalciaemie kan behoudens door PHP ook veroorzaakt worden door familiale benigne hypercalciaemie (FBH; ook bekend als familiale hypocalciurische hypercalciaemie-

mie). Door bepaling van de respons van PTH na i.v. toediening van exogeen Ca maakten Khosla et al. (1993) aannemelijk dat bij deze aandoening de streefwaarde voor het serum Ca te hoog is, terwijl de regulatie van de concentratie intact is. Bij PHP daarentegen bleken zowel de streefwaarde als de regulatie verstoord te zijn als gevolg van autonome PTH productie. Helaas bleek de gebruikte test onvoldoende te differentiëren tussen patiënten met PHP en FBH voor klinisch gebruik. De hoogste sensitiviteit en specificiteit voor het onderscheid van PHP en FBH wordt verkregen met bepaling van Ca in een nuchtere urineportie (Gunn en Wallace, 1992; zie tabel 2), die dan ook in het huidige protocol wordt opgenomen (zie protocol 1).

	Decision level	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Fasting calcium	0-17 mmol:mmol	65	95
Creatinine ratio	0-33 mmol:mmol	95	76
Fasting Ca _E	17 µmol/L GF	70	95
	22 µmol/L GF	95	92
Fasting calcium	0-006	65	95
Creatinine ratio	0-008	95	84
Post calcium load Ca _E	35 µmol/L GF	56	95
	52 µmol/L GF	95	86
Calcium Excretion per 24h	1-1 mmol	13	95
	5-1 mmol	95	63
24 h sample calcium	0-18 mmol:mmol	33	95
creatinine ratio	0-42 mmol:mmol	95	83
Fasting phosphate	0-12	30	95
Creatinine clearance	0-18	95	28
Fasting magnesium	0-014	30	95
Creatinine clearance	0-043	95	15

Tabel 2:

Sensitiviteit en specificiteit van urinebepalingen voor de diagnose FBH in een populatie patiënten-met FBH en PHP (Gunn en Wallace, 1992). De hoogste sensitiviteit en specificiteit (resp. 95% en 92%) voor de diagnose FBH bij patiënten met hypercalcaemie werd verkregen bij een cut-off waarde van <22 µmol Ca excretie per liter glomerulair filtraat [$Ca_E = \{ \text{nuchtere urine Ca concentratie (mmol/l)} / \text{urine kreatinine concentratie (mmol/l)} \} \times \{ \text{serum kreatinine concentratie (µmol/l)} \}$]. De auteurs bevelen aan om hypercalcaemie te duiden als mogelijk-ke FBH bij een $Ca_E < 25$ µmol per liter glomerulair filtraat (sensitiviteit minimaal 95%).

Indien de hypercalcaemie gepaard gaat met een PTH in de normale range is PHP niet uitgesloten; in deze gevallen kan het PTH nl. relatief te hoog zijn als uiting van autonome productie. Benson et al. (1986) lieten een flinke overlap zien in PTH concentraties (gemeten m.b.v. RIA) tussen gezonden en PHP patiënten (zie figuur 1). Helaas is er geen nomogram beschikbaar van geïoniseerd Ca vs. PTH (gemeten m.b.v. een immunometrische methode) in controles en PHP patiënten. Als gouden standaard voor de diagnose PHP geldt de PA van het operatiepreparaat (vgl. Segre en Potts, 1989).

Reeds lang is bekend dat sommige maligniteiten geassocieerd zijn met een humorale factor met eigenschappen die veel lijken op die van PTH. Eind jaren 80 werd die factor geïdentificeerd en PTH-related protein (PTH-rP) genoemd. In een studie met 60 controles en 95 patiënten met maligniteit-geassocieerde hypercalcaemie werden PTH-rP concentraties gemeten met een IRMA (Fraser et al., 1993). PTH-rP was slechts verhoogd bij 46% van de patiënten met maligniteit-geassocieerde hypercalcaemie. Dit percentage hing overigens af van het type maligniteit. Bij 19% van de patiënten met kleincellig bronchus Ca (n=26) was het PTH-rP onmeetbaar laag. Productie van een PTH-rP fragment of van een andere humorale factor werd bij deze patiënten gepostuleerd. Op grond van deze resultaten lijkt de PTH-rP bepaling onvoldoende te discrimineren om routinegewijs mee te nemen in de diagnostiek van de patiënt met hypercalcaemie. Desalniettemin wordt PTH-rP in het huidige protocol bij iedere patient bepaald ter verdere evaluatie van de diagnostische waarde (dataverzameling; zie protocol 1).

Overigens wordt in het huidige protocol uitgegaan van geïoniseerd Ca. Redenen hiervoor zijn 1) de bevinding van Gunn en Wallace (1992) dat 5 van de 58 onderzochte patiënten met PHP een normaal totaal serum Ca maar een verhoogd geïoniseerd Ca hadden en (2) de aansluiting met de recente literatuur (zie bijv. Khosla et al. 1993). Om mogelijke voordelen te kunnen evalueren wordt tevens een totaal Ca en albumine gemeten. Als correctiefactor wordt gehanteerd $Ca_{corr} \text{ (mmol/l)} = Ca \text{ (mmol/l)} + \{(47\text{-albumine (g/l)} \times 0.02)\}$, in overeenstemming met Gunn en Wallace (1992), die totaal Ca met geïoniseerd Ca vergeleken.

Indicaties voor het huidige protocol zijn 1) verdenking PHP (of FBH), 2) follow-up na behandeling PHP.

PROTOCOL 1: BEPALING SERUM Ca, PTH EN URINE Ca EXCRETIE

Relatieve contra-indicaties: Bij gebruik van vitamine A en/of D preparaten is uitvoering van het protocol niet zinvol.

Medicatie: Geneesmiddelen die hypercalcaemie veroorzaken worden minimaal 1 week voor uitvoering van het protocol gestaakt (NIH Conference, 1991). Dit geldt voor diuretica en lithium (Becker, 1990).

Uitvoering:

1. Start 09.00 uur, patiënt is nuchter en mag eventueel thuis al geplast hebben. Noteren gewicht, lengte, medicatie.
2. Bel citopieper *59960: aanmelden iCa 2x
3. Inbrengen veneuze catheter en direct afname a) bloedgasspuit (Ciba-Corning, Arterial Blood Sample) voor bepaling geïoniseerd Ca. Deze buis goed mengen en meteen naar laboratorium brengen. Tevens afname b) 4.5 ml heparine buis voor bepaling kreatinine, Ca, PO₄ en albumine, c) EDTA buis voor bepaling PTH, en d) speciale buis met protease-remmer voor bepaling PTH-rP (verkrijgbaar op lab Endo). Buizen na afname naar citolab. Dertig minuten wachten.
4. Om 09.30 uur opnieuw afname buis a t/m d voor dezelfde bepalingen als om 09.00 uur. NB. Niet stuwen!
5. Bepaling in nuchtere urine portie (niet noodzakelijkerwijze de eerste portie) Ca en kreatinine

Bepalingsmethoden:

PTH : IRMA Inc Star (Sorin)
PTH-rP : IRMA (Nichols)
Geïoniseerd Ca (iCa) : Ca ion selectieve electrode

Referentiewaarden:

PTH: 0.6-6.7 pmol/l (totale range; gebaseerd op 70 proefpersonen zonder bekende stoornis Ca metabolisme, zie Fröhlich et al., 1990)
PTH-rP: <0.2-1.5 pmol/l (Kitbijsluiter)
iCa: 1.12-1.32 mmol/l (Handbook Clin. Chem. (Tietz))

Interpretatie:

1. Hypercalcaemie bevestigd indien geïoniseerd Ca >1.32 mmol/l.
Indien geïoniseerd Ca # 1.32 mmol/l geen hypercalcaemie. Totaal Ca + Albumine: dataverzameling
2. a. Indien PTH >6.7 pmol/l:
 - a. waarschijnlijk PHP indien urine Ca excretie (Ca_e*) >25 µmol/l
 - b. mogelijk FBH indien urine Ca_e <25 µmol/l; overweeg familie-onderzoek
- b. Indien PTH <6.7 pmol/l:
3. PHP mogelijk (zie figuur 1); cave andere oorzaak hypercalcaemie
4. (zie tabel 1)
5. PTH-rP: dataverzameling (zie inleiding)

N.B. 1. Bij de interpretatie dient rekening gehouden te worden met geneesmiddelen effecten. Barbituraten, glucocorticoïden, anticonvulsiva, aminoglute- thimide en mithramycine kunnen het serum Ca verlagen. Lithium en glucocorticoïden kunnen PTH verhogen. Dilthiazem kan PTH verlagen.

Aminoglycosiden, cisplatin, diuretica en laxantia kunnen PTH verlagen door een geïnduceerde hypomagnesiaemie (voor referenties zie Becker, 1990).

2. Alle factoren die de Ca_e beïnvloeden (nierfunctiestoornissen, geneesmiddelen zoals glucocorticoïden) maken de interpretatie van deze parameter onbetrouwbaar.

*Ca_e= $\frac{\text{urine Ca concentratie (mmol/l)}}{\text{urine kreatinine concentratie (mmol/l)}} \times \text{serum kreatinine concentratie (µmol/l)}$

REFERENTIES

- Becker, KL. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott, Philadelphia, 1990.
- Benson, L, Rastad, J, Wide, L, Akerström, G, Ljunghall, S. Stimulation of parathyroid hormone secretion by EDTA infusion - a test for the differential diagnosis of hypercalcemia. Acta Endocrinol 1986; 111: 498-506.
- Broadus, AE, et al. Nephrogenous cAMP as a parathyroid function test. J Clin Invest 1977; 60: 771-783.
- Bijvoet OLM. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. Clin Sci 1969; 37: 23.
- Fraser, WD, et al. Clinical and laboratory studies of a new immunoradiometric assay of parathyroid hormone-related protein. Clin Chem 1993; 39: 414-419.
- Fröhlich, M, Walma, ST, Paulson, C, Papapoulos, SE. Immunoradiometric assays for intact human parathyroid hormone: characteristics, clinical application and comparison with a radioimmunoassay. Ann Clin Biochem 1990; 27: 69-72.
- Gunn, IR, Wallace, JR. Urine calcium and serum ionized calcium, total calcium and parathyroid hormone concentration in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and familial benign hypercalcemia. Ann Clin Biochem 1992; 29: 52-59.
- Khosla, S, et al. Ca infusion suggests a "set-point" abnormality of parathyroid gland function in familial benign hypercalcemia and more complex disturbances in primary hyperparathyroidism. JCEM 1993; 76: 715-720.
- NIH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. Ann Intern Med 1991; 114: 593-597.
- Segre GV, Potts JT. Differential diagnosis of hypercalcemia. In: De Groot, LJ. Endocrinology. Saunders, Philadelphia 1989, pp 984-1001.
- Stewart, AF, et al. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. NEJM 1980; 303: 1377-1383.
- Walton, RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet 1975; 2: 309-310.