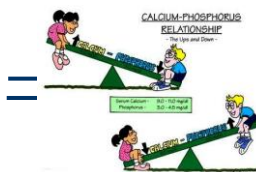




FIZIOPATOLOGIE MEDICINĂ anul III



LP_12

Explorarea DEZECHILIBRELOR METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC

2021

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze testele statice și dinamice de explorare a metabolismului fosfo-calcic.
2. Solicite și interpreteze investigațiile uzuale și complementare în diagnosticul bolilor metabolice ale osului.
3. Cunoască algoritmul de diagnostic al unei hipercalcemii.
4. Cunoască algoritmul de diagnostic al unei hipocalcemii.

I. REGLAREA ECHILIBRULUI FOSFOCALCIC

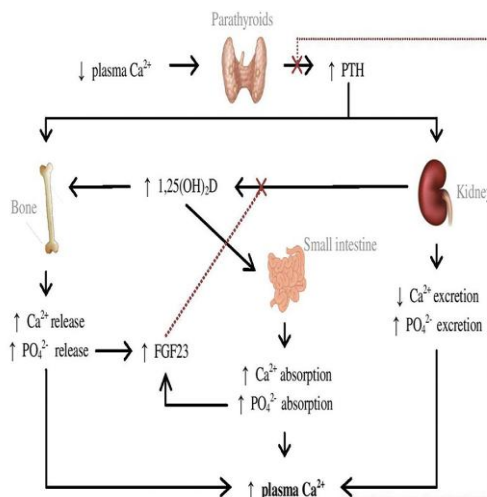
Scurt rapel fiziologic

Definiție:

- menținerea în limite normale a calcemiei și fosfatemiei
- expresia echilibrului dintre aportul exogen și eliminarea digestivă și renală a calciului și a fosforului

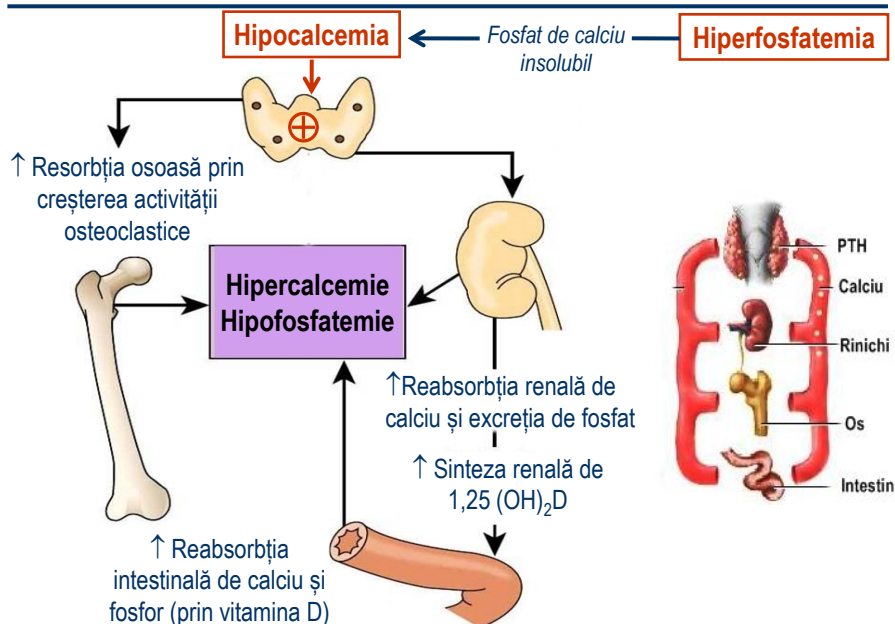
Reglare:

1. Hormon paratiroidian (PTH)
2. Calcitonina
3. Vitamina D
4. Factorul de creștere fibroblastică (FGF 23)



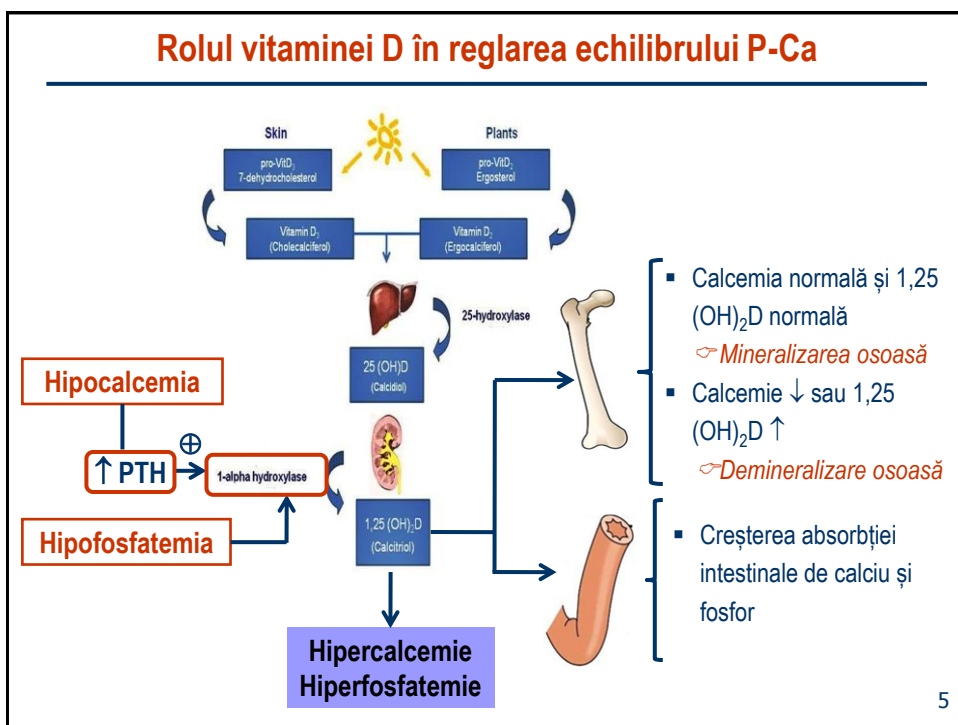
3

Rolul PTH în reglarea echilibrului P-Ca



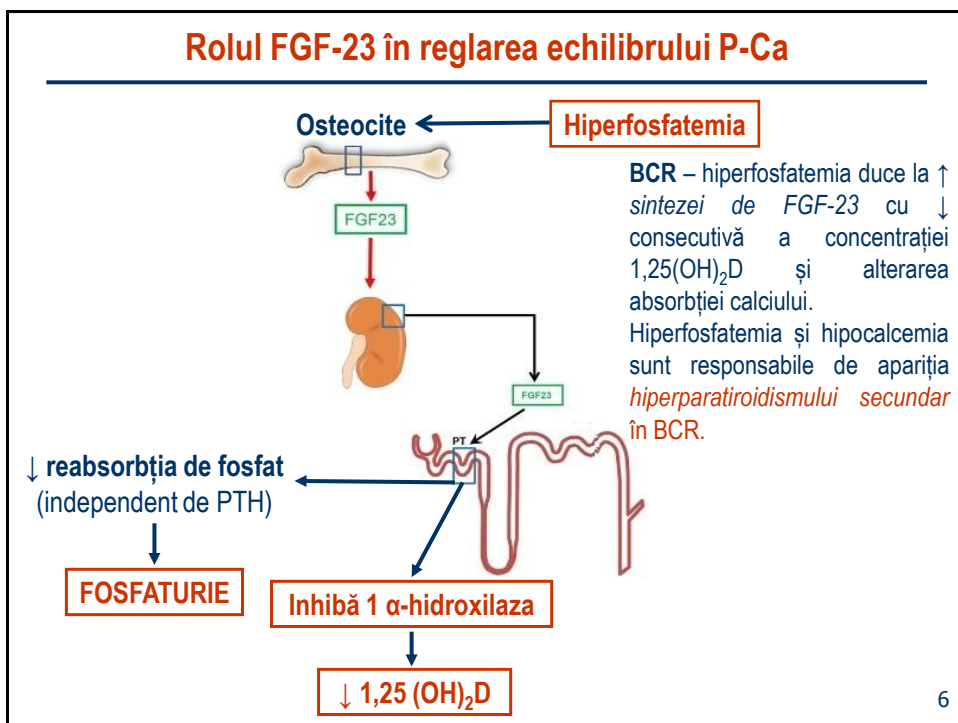
4

Rolul vitaminei D în reglarea echilibrului P-Ca



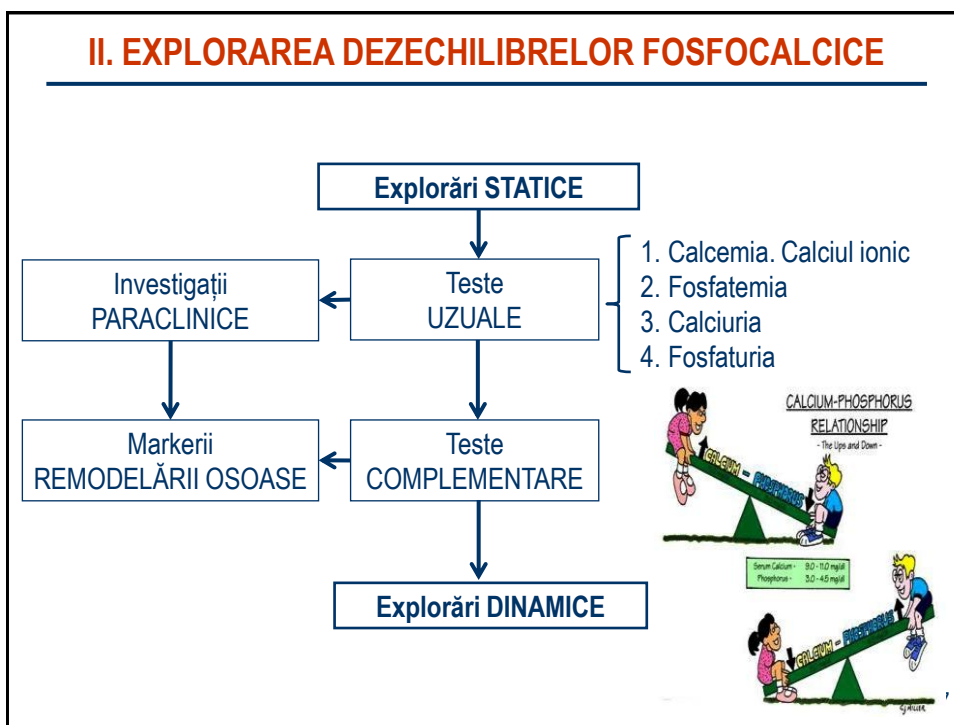
5

Rolul FGF-23 în reglarea echilibrului P-Ca



6

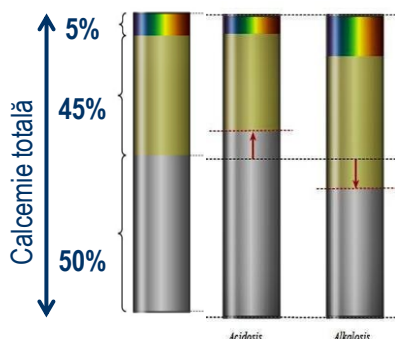
II. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR FOSFOCALCICE



A. EXPLORĂRI STATICE – Teste UZUALE

1. **Calcemia:** concentrația totală de calciu din ser și cuprinde 3 forme:

- calciul ionizat (50%) – forma biologic activă
- calciul legat de proteinele plasmatice (45%)
- calciul legat de anioni (5%)



Hipocalcemia asimptomatică

Factori DETERMINANȚI	Ca total	Ca fixat pe proteine	Ca ionizat
Albumine serice ↓	↓	↓	N
Albumine serice ↑	↑	↑	N
pH plasmatic ↑	N	↑	↓
pH plasmatic ↓	N	↓	↑

Calcemia corectată (mg/dL) = Calcemia măsurată (mg/dL) + [0,8 (4 - Albuminemia măsurată (g/dL))]

Unde 4 = valoare medie a albuminiei

- **Calcemia** = 8,5-10,5 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L)
- **Calciul ionizat** = 1,1-1,3 mmol/L (50% din calcemia totală)

① Hipercalcemia

❑ Cauze:

▪ Hipersecreția de PTH:

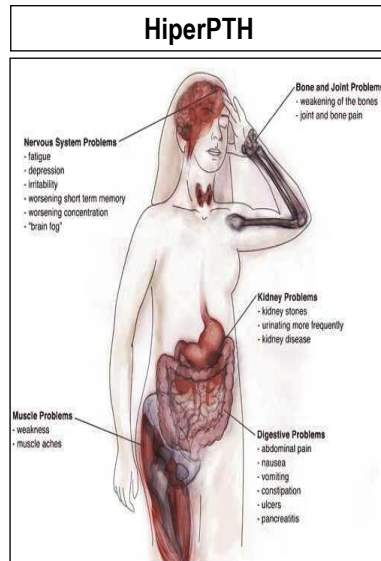
- Hiperparatiroidismul primar (HiperPTH)
- Hiperparatiroidismul PARANEOPLAZIC (↑ PTH related protein, PTHrP)

▪ Hipercalcemia non-paratiroidiană:

- Hipercalcemia MALIGNĂ (osteoliză ↑)
- Hipertiroidism
- Hipervitaminaza D
- Tratament prelungit cu diuretice tiazidice

❑ Manifestări CLINICE:

- Renale: litiază, nefrocalcinoză
- Cardiace: scurtarea QT, tahicardie, ESV
- Digestive: ulcer gastric, pancreatită ac.
- Nervoase: oboseală, depresie
- Osoase: osteoporoză, leziuni osoase



9

② Hipocalcemia

❑ Cauze:

- Hipoparatiroidismul primar (HipoPTH)
- Pseudo-hipoparatiroidismul: deficit de recunoaștere a PTH-ului de către receptorii periferici însoțit de hipersecreția de PTH
- Hipovitaminaza D

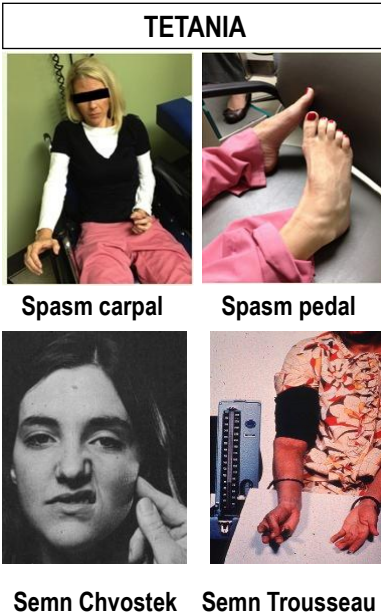
❑ Manifestări CLINICE:

❑ Criza de tetanie - precipitată de alcaloză !

- Parestezii (extremități, periorale)
- Spasm carpo-pedal
- Semn Chvostek și Trousseau pozitiv
- Spasme ale musculaturii digestive

❑ Osteomalacia în hipovitaminaza D



❑ HiperPTH secundar în hipovitaminaza D și pseudo-hipoparatiroidism



A. EXPLORĂRI STATICE – Teste UZUALE

2. Fosfemia:

- concentrația de fosfați ($H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}) din ser
- *La adult:* 3-4,5 mg/dL (0,8-1,4 mmol/L)
- *La copii:* crește în perioada de creștere a organismului

Caracteristici	Hiperfosfatemia	Hipofosfatemia
Cauze	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HipoPTH primar ▪ Hipervitaminaza D ▪ Insuficiența renală ▪ Eliberarea fosfatului din țesuturile distruse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HiperPTH primar ▪ Hipovitaminaza D ▪ ↑ eliminării urinare ▪ Migrare intracelulară
Manifestări CLINICE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Induse de formarea complexelor insolubile de fosfat de calciu: ☞ Hipocalcemie ☞ Calcifieri metastatice 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Slăbiciune musculară ▪ Demineralizare osoasă 

A. EXPLORĂRI STATICE – Teste UZUALE

3. Calciuria

– Valori NORMALE: 100-300 mg/zi

Hipercalciurie	Hipocalciuria
<ul style="list-style-type: none"> ▪ hiperPTH primar ▪ hiperPTH paraneoplazic ▪ hipervitaminaza D ▪ hipercalcemia malignă ▪ sarcoidoză ▪ mielomul multiplu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hipovitaminaza D ▪ tratament prelungit cu diuretice tiazidice

3. Fosfaturia

– Valori NORMALE: 400-800 mg/zi

Hiperfosfaturie	Hipofosfaturie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ hiperPTH primar ▪ hipovitaminaza D 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hipoPTH primar ▪ pseudohipoparatiroidism ▪ hipervitaminaza D

A. EXPLORĂRI STATICE – Teste UZUALE

Modificări PRIMARE ale secreției de PTH

	PTH	Calcemie	Fosfatemie	Calciurie	Fosfaturie
HiperPTH primar	↑	↑	↓	↑	↑
HipoPTH primar	↓	↓	↑	↑	↓
Hipovitaminoză D	↑	↓	↓	↓	↑
Hipervitaminoză D	↓	↑	↑	↑	↓

Modificări SECUNDARE ale secreției de PTH

A. EXPLORĂRI STATICE – Teste COMPLEMENTARE

1. PTH

10-65 ng/L

- Diagnosticul afecțiunilor paratiroidiene și al altor afecțiuni care **alterează echilibrul fosfocalcic**

2. Metaboliții vitaminei D

25(OH)-D = 30-80 ng/mL

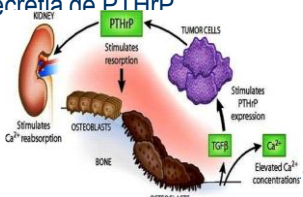
1,25(OH)₂-D = 20-75 ng/mL

- 25(OH)-D = testul de **elecție** în aprecierea **rezervei de vitamină D** a organismului în clinică
- Variații patologice:** Nivel insuficient: 21-29 ng/mL
Carența (deficitul vit. D): ≤ 20 ng/mL
- 1,25(OH)₂-D = test **complementar** de evaluare a statusului vitaminei D împreună cu 25(OH)-D

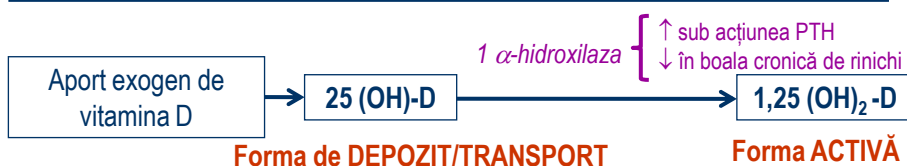
3. AMPc urinar

Secretat de celulele tubulare renale sub acțiunea PTH

- Diagnosticul **hipercalcemiei paraneoplazice** determinată de hipersecreția de PTHrP
- PTH normal/scăzut (feedback-negativ)
- AMPc urinar crescut



A. EXPLORĂRI STATICE – Teste COMPLEMENTARE



Tulburare	Cauză	25(OH) -D	1,25(OH) ₂ -D
Hipovitaminoză D	▪ <i>Exogenă</i> – aport alimentar insuficient – expunerea insuficientă la soare	↓	↓
	▪ <i>Endogenă</i> – boală cronică de rinichi – hipoPTH primar	↑	↓
Hipervitaminoză D	▪ <i>Exogenă</i> – intoxicație cu vitamină D	↑	↑
	▪ <i>Endogenă</i> – hiperPTH primar	↓	↑

15

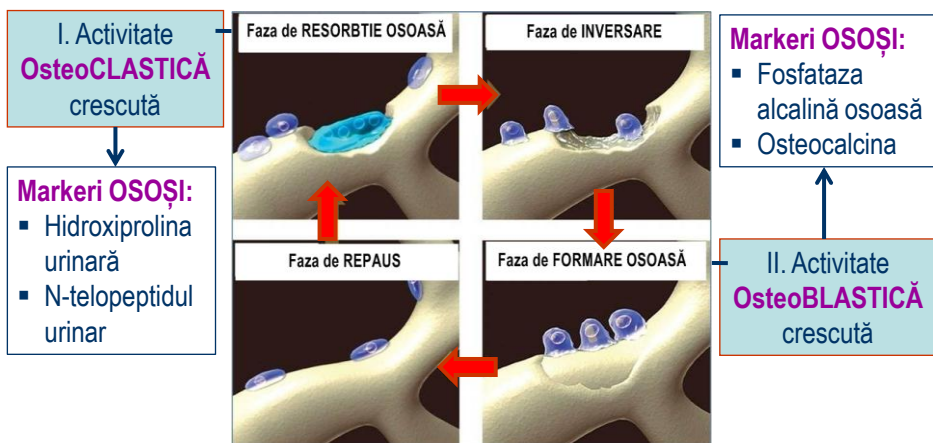
B. EXPLORĂRI DINAMICE

TEST	VALOARE CLINICĂ	PRINCIPIU
1. Testul cu CORTIZON ↪ ↓ sinteza hepatică de vitamină D	▪ Dg. hipervitaminozei D	▪ Se administrează 40 mg cortizon de 3x/zi timp de 10 zile și apoi dozele se scad progresiv în 5 zile + se evaluează calcemia la 5, 8 și 10 zile → test pozitiv pentru hipervitaminoza D dacă are loc o scădere a calcemiei cu cel puțin 1 mg/dL

16

C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

Fazele REMODELĂRII OSOASE



I. Activitate **OsteoCLASTICĂ** crescută

Markeri OSOȘI:

- Hidroxiprolina urinară
- N-telopeptidul urinar

Markeri OSOȘI:

- Fosfataza alcalină osoasă
- Osteocalcina

II. Activitate **OsteoBLASTICĂ** crescută

- Viteza cu care se succed cele două faze = **rata remodelării osoase** sau **turnover-ul osos**.
- Eficiența cuplării (conservarea masei osoase și a microarhitecturii osului) = **echilibrul remodelării osoase**

C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

□ **Afecțiunile METABOLICE ale osului** = alterări ale ratei/echilibrului remodelării

1. Osteoporoza
= cea mai frecventă afecțiune metabolică a osului

- **Definiție:** pierdere de masă osoasă și deteriorarea microarhitecturii osoase, cu scăderea rezistenței osului și ↑ riscului de fractură
- **Clasificare ETIOPATOGENICĂ:**
 - **Primară:** postmenopauză, senilă
 - **Secundară:** afecțiuni asociate cu un turnover osos crescut:
 - **Boli endocrine:** hiperPTH, hipertiroidism
 - **Boala neoplazică** (osteoliză)
 - **Medicație:** corticoterapie, exces de h. tiroidieni, chimioterapie

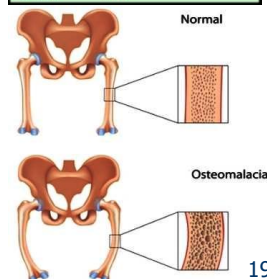
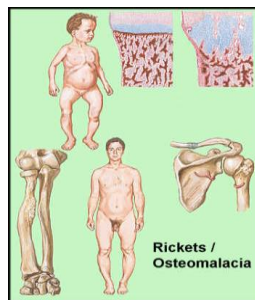


C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

☐ Afecțiunile METABOLICE ale osului = alterări ale ratei/echilibrului remodelării

2. Osteomalacia

- **Definiție:** afecțiune metabolică determinată de **deficitul de vitamină D**
- **Patogeneză:**
 - hipocalcemia și hipofosfatemia sunt responsabile de **mineralizarea inadecvată a osului nou format și deformarea oaselor lungi**
 - hiperPTH secundar este responsabil de creșterea turnover-ului osos, cu **osteoporoză asociată**



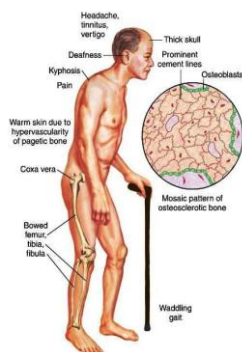
19

C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

☐ Afecțiunile METABOLICE ale osului = alterări ale ratei/echilibrului remodelării

3. Boala Paget

- **Definiție:** afecțiune metabolică a osului de etiologie neprecizată (posibil infecția osteoclastelor cu paramyxovirus) caracterizată prin **remodelare osoasă excesivă**
- **Patogeneză:**
 - resorbția osoasă intensă este **cuplată** cu formarea de os nou, dar **remodelarea osoasă se desfășoară într-o manieră dezorganizată, haotică**
 - alterarea severă a microarhitecturii osoase determină **modificări de mărime, formă și densitate osoasă.**



20

C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

1. Markerii activității OSTEOLASTICE :

- secretați de OSTEOLASTE
- rol în MINERALIZAREA osului nou
- dozare în SER

❑ Fosfataza alcalină (FAL) de

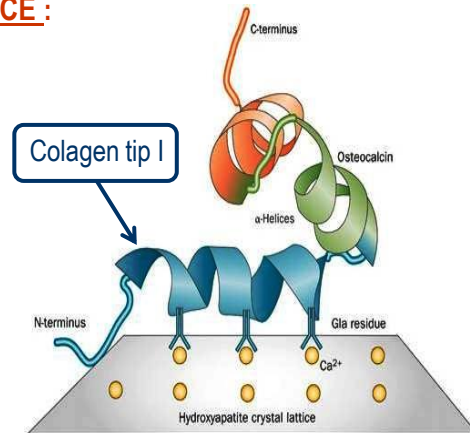
origine osoasă (*ostaza*) - izoformă a fosfatazei alcaline (FAL)

☞ Clivarea pirofosfatului (inhibitor al mineralizării osoase)

❑ Osteocalcina (*proteina G1-a osoasă*)

☞ Proteină non-colagenică din structura osteoidului (atașată colagenului tip I)

☞ Situs de fixare a cristalelor de hidroxiapatita



Cercetările experimentale au arătat că *osteocalcina* exercită efecte pleiotrope, fiind implicată în controlul secreției de insulină, fertilitatea masculină (secreția de testosteron), în adaptarea la efort sau prevenirea cancerului. 21

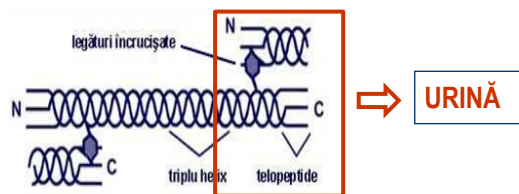
C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

2. Markerii activității OSTEOLASTICE

- produși de degradare ai osteoidului (90% colagen tip I)
- dozare în URINA/24 ore

❑ **Hidroxiprolina** – componenta majoră a moleculei de colagen tip I, cu rolul de a menține structura de *triplu helix* a acesteia

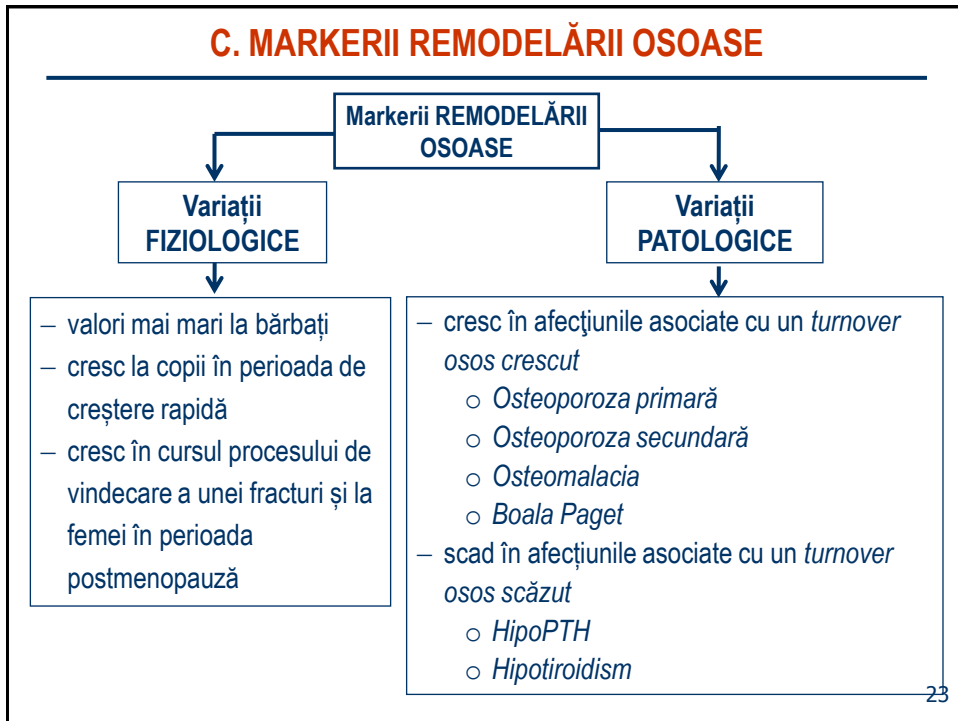
❑ **N-telopeptidul (NTx)** – fragmentul N-terminal al moleculei de colagen tip I, cu rolul unui situs de atașare de fragmentul C-terminal al unei molecule învecinate de colagen



Resorbție osoasă

22

C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE



23

C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

▪ Valoare CLINICĂ DIAGNOSTICĂ

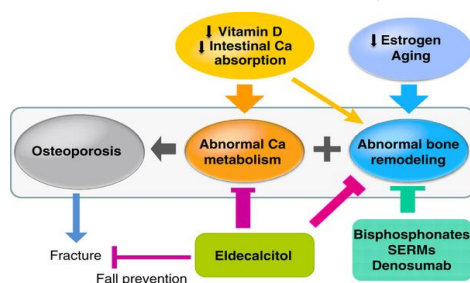
1. Diagnosticul afecțiunilor asociate cu *turnover osos rapid*
 - Markerii de formare osoasă = **teste uzuale**
 - Markerii de resorbție osoasă = **teste complementare**
2. Diagnosticul diferențial al *osteoporozei și osteomalaciei*
3. Prezența *metastazelor osoase* în cancerul de sân și de prostată

Afecțiunile OSULUI	Markerii de FORMARE	Markerii de RESORBȚIE	Profilul creșterilor
Osteoporoză <i>Nu se utilizează ca test screening !</i>	N / ↑	↑	Creștere ușoară (1-2x), dezechilibrată
Osteomalacie	↑	↑↑	Creștere moderată (2-4 x), dezechilibrată
Boala Paget	↑↑↑	↑↑↑	Creștere severă (10-25 x), echilibrată

C. MARKERII REMODELĂRII OSOASE

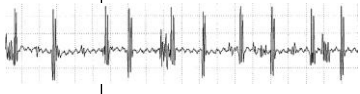
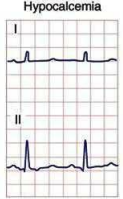


▪ Valoare CLINICĂ TERAPEUTICĂ

1. Stabilirea indicației de medicație anti-resorbtivă osoasă la femei postmenopauză
2. Monitorizarea *pe termen scurt* (3-6 luni) a tratamentului anti-resorbtiv osos în osteoporoză și boala Paget:
 - a. Superioară monitorizării prin osteodensitometrie osoasă (la 1-2 ani)
 - b. Eficientă dacă:
 - FAL osoasă scade cu > 25% față de nivelul bazal la 3 luni
 - N-telopeptidul urinar scade cu > 50% față de nivelul bazal la 3 luni



25

D. INVESTIGAȚII PARACLINICE

TEST	INDICAȚII	INTERPRETARE
1. EMG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dg. tetaniei (<i>investigația paraclinică de elecție</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activitate electrică spontană sub formă de dublete, triplete de potențiale bifazice – în repaus muscular ☞ TETANIE MANIFESTĂ – provocată prin hiperventilație/ischemie ☞ TETANIE LATENTĂ
2. ECG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dg. efectelor variațiilor calcemiei asupra inimii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alungirea QT în hipoCa ▪ Scurtarea QT în hiperCa <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;"> <p>Hypocalcemia</p>  <p>QT 0.48 s QT_c 0.52</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Normal</p>  <p>QT 0.36 s QT_c 0.41</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Hypercalcemia</p>  <p>QT 0.26 s QT_c 0.36</p> </div> </div>

6

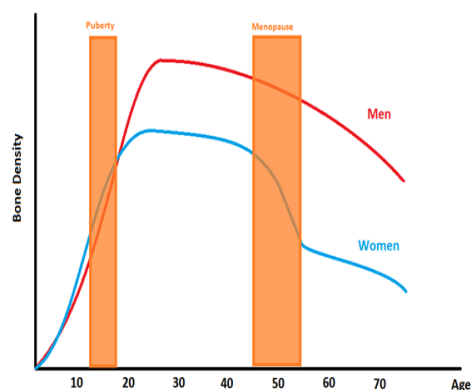
D. INVESTIGAȚII PARACLINICE

3. Densitometria OSOASĂ

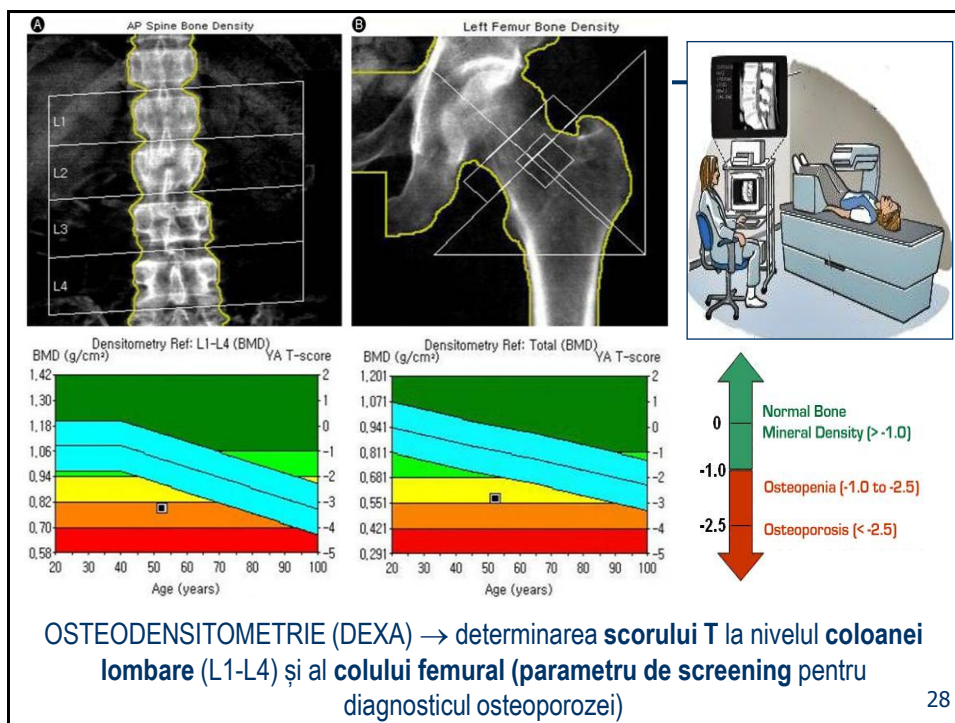
▪ **Definiție:** investigația paraclinică de **electie** pentru **diagnosticul osteoporozei și a riscului de fractură**, pe baza determinării **densității minerale osoase (BMD)**

▪ **Indicații:**

- femei în perioada postmenopauză
- subiecți de vârstă a treia, indiferent de sex
- subiecți cu antecedente personale de fracturi la traumatisme minime
- subiecți cu antecedente heredocolaterale de osteoporoză severă
- subiecți expuși riscului de osteoporoză secundară



27



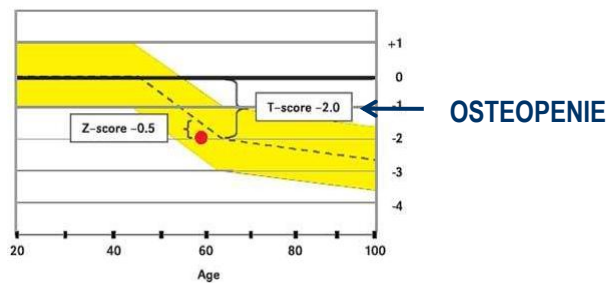
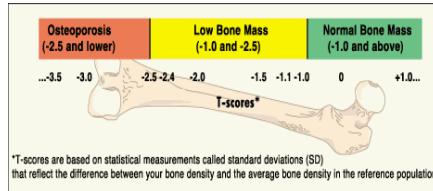
28

D. INVESTIGAȚII PARACLINICE

□ **Scorul T** = deviația standard față de valoarea medie a BMD corespunzătoare adultului tânăr sănătos de același sex și aceeași rasă cu pacientul examinat

☞ **Diagnosticul de OSTEOPOROZĂ**

Valoare	Interpretare
între -1 și 1	Fără risc de osteoporoză
între -1 și -2,5	Osteopenie
-2,5 și mai mică	Osteoporoză



29

D. INVESTIGAȚII PARACLINICE

□ **Scorul Z** = deviația standard de la media BMD corespunzătoare unui subiect de același sex, rasă și vârstă cu pacientul examinat

☞ **Evaluarea RISCULUI DE FRACTURĂ la subiecții cu OSTEOPOROZĂ**

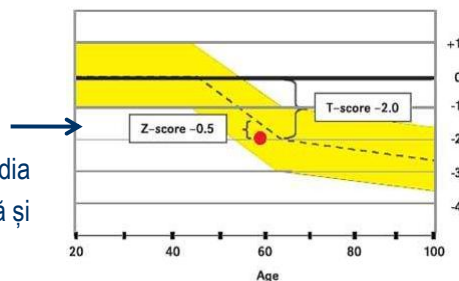
riscul de fractură = $2^{\text{scor Z}}$

▪ **Exemplu:** dacă un subiect are un scor Z = -2, riscul de fractură este de $2^2 = 4$

☞ de 4 x mai mare decât media subiecților de același sex, rasă și vârstă

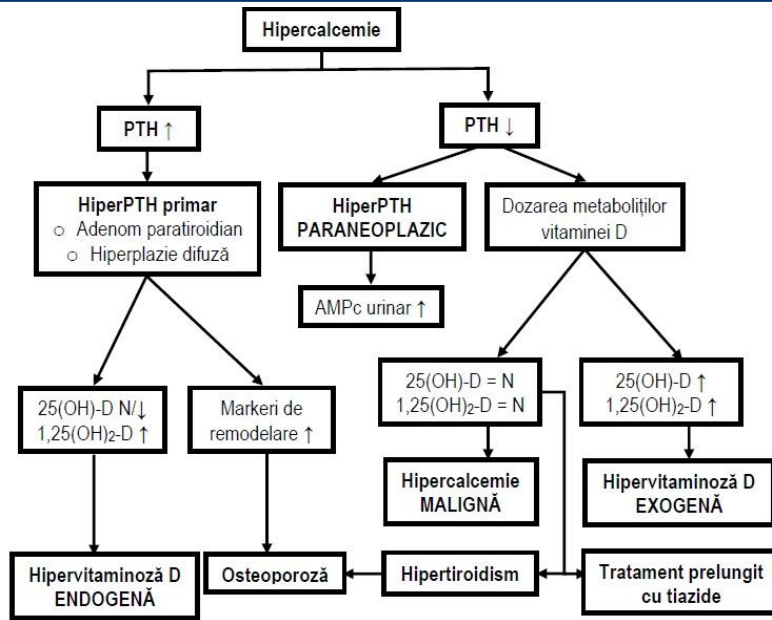
Risc de fractură = 1

☞ același risc de fractură ca media subiecților de același sex, rasă și vârstă



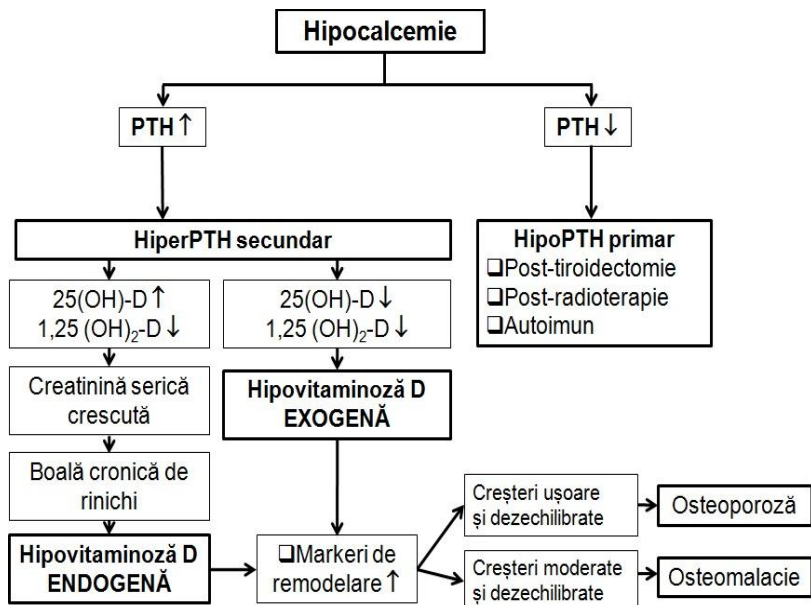
30

Algoritmul de diagnostic al unei HIPERCALCEMII



31

Algoritmul de diagnostic al unei HIPOCALCEMII



32

EXERCIȚII



33

Caz CLINIC 1

O femeie în vârstă de 48 de ani se prezintă la medic pentru dureri osoase și oboseală musculară.

Se cunosc:

- calcemia = 13,96 mg/dL
- calciuria = 450 mg/zi
- fosfatemia = 1,63 mg/dL
- fosfaturia = 1000 mg/zi

Utilizați algoritmul de diagnostic al dezechilibrului fosfocalcic corespunzător!

Care este cel mai probabil diagnostic?

Ce investigații suplimentare sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului?

Argumentați răspunsul!

34

Caz CLINIC 2

O pacientă în vârstă de 19 ani se prezintă pentru senzația de nod în gât, palpitații și tulburări de somn. Semnul Chvostek este pozitiv. ECG evidențiază alungirea intervalului QT.

Se cunosc:

- calcemia = 6,9 mg/dL
- calciuria = 80 mg/zi
- fosfatemia = 2 mg/dL
- fosfaturia = 880 mg/zi



**Utilizați algoritmul de diagnostic al dezechilibrului fosfocalcic corespunzător!
Care este cel mai probabil diagnostic?
Ce investigații suplimentare sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului?
Argumentați răspunsul!**

35