

## Επίπτωση υπερασβεστιαμίας σε ασθενείς με φυματίωση πριν από την έναρξη αντιφυματικής αγωγής

**ΣΚΟΠΟΣ** Είναι γνωστό ότι η υπερασβεστιαμιά συνυπάρχει με κοκκιωματώδεις παθήσεις. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της επίπτωσης της υπερασβεστιαμίας και ο καθορισμός του επιπολασμού των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη φυματίωση (TB), πριν από την έναρξη αντιφυματικής θεραπείας.

**ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Εκτιμήθηκαν προοπτικά όλοι οι ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη TB, που νοσηλεύτηκαν στην 9η Κλινική του ΝΝΘΑ, σε χρονικό διάστημα 3 ετών. Εξετάστηκαν 88 ασθενείς με TB (50 άνδρες και 38 γυναίκες), ηλικίας 23-89 ετών (μέση τιμή±SD 46,4±19 έτη) και 65 μάρτυρες, ανάλογης ηλικίας και φύλου, με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (36 άνδρες και 29 γυναίκες), ηλικίας 28-88 ετών (μέση τιμή±SD 47,2±18,19 έτη). Από τους ασθενείς με TB, οι 56 είχαν πνευμονική TB, οι 20 είχαν TB-πλευρίτιδα χωρίς ενδείξεις παρεγχυματικής συμμετοχής, 8 είχαν πνευμονική TB και πλευρίτιδα και 4 είχαν κευχροειδή νόσο. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Οι μέσες τιμές (±SD) της τροποποιημένης ως προς τη λευκωματίνη του ορού συγκέντρωσης ασβεστίου και της συγκέντρωσης ιονισμένου ασβεστίου στο αρτηριακό αίμα ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των ασθενών με TB (2,49±0,21 mmol/L και 1,27±0,02 mmol/L, αντίστοιχα) από εκείνες των μαρτύρων (2,36±0,11 mmol/L και 1,19±0,02 mmol/L) (P<0,05). Στους ασθενείς με TB δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της μορφής της νόσου και της τροποποιημένης ως προς τη λευκωματίνη του ορού συγκέντρωσης ασβεστίου ή της συγκέντρωσης ιονισμένου ασβεστίου. Σε 22 ασθενείς με TB διαπιστώθηκε υπερασβεστιαμιά (25%), αλλα μόνο 3 από αυτούς εκδήλωσαν συμπτώματα που σχετίζονταν με αυτή.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Παρά το γεγονός ότι η υπερασβεστιαμιά αποτελεί συχνό εργαστηριακό εύρημα μεταξύ των ασθενών με TB πριν από την έναρξη αντιφυματικής χημειοθεραπείας, συνήθως είναι ασυμπτωματική.

A. Ρούσσοσ,<sup>1</sup>  
K. Κωστίκας,<sup>2</sup>  
E. Λαγογιάννη,<sup>1</sup>  
A. Γονής,<sup>2</sup>  
I. Ηλίας,<sup>1</sup>  
Δ. Καζή,<sup>2</sup>  
Δ. Πατσόπουλος,<sup>1</sup>  
N. Φιλίππου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>9η Πνευμονολογική Κλινική, ΝΝΘΑ «Σωτηρία»

<sup>2</sup>Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

<sup>3</sup>Βιοχημικό Εργαστήριο, ΝΝΘΑ «Σωτηρία»

Incidence of hypercalcemia among patients with tuberculosis before antituberculosis chemotherapy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ιονισμένο ασβέστιο  
Υπερασβεστιαμιά  
Φυματίωση

Υποβλήθηκε 13.2.2001

Εγκρίθηκε 25.2.2003

Πολλές από τις παθήσεις που σχετίζονται με τη δημιουργία κοκκιωμάτων μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σαρκοείδωση είναι η συχνότερη κοκκιωματώδης πάθηση που προκαλεί υπερασβεστιαμιά. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η σαρκοείδωση και η διάχυτη κοκκιδιοειδομόκωση και ιστοπλάσωση σχετίζονται με υπερασβεστιαμιά.<sup>1</sup>

Η επίπτωση της υπερασβεστιαμίας στους ασθενείς με φυματίωση (TB) ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των διαφόρων χωρών. Τα κύρια αίτια είναι οι διαφορές στην πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου και ο διαφορετικός βαθμός έκθεσης στον ήλιο. Ένας άλλος λόγος είναι τα διαφορετικά εργαστηριακά κριτήρια για τον ορισμό της υπερασβεστιαμίας. Είναι γνωστό ότι ένα μέρος

του ολικού ασβεστίου του ορού είναι συνδεδεμένο είτε με λευκωματίνη (40%) είτε με σφαιρίνες (8%). Ωστόσο, μόνο το ελεύθερο ή ιονισμένο ασβέστιο είναι εκείνο που σχετίζεται με την παθοφυσιολογική συμπεριφορά αυτού του ιόντος.<sup>2</sup> Όταν μειώνεται το ασβέστιο του ορού, όπως συμβαίνει συχνά σε περιπτώσεις ανορεξίας ή υπερκαταβολισμού που συνοδεύουν την TB, το ολικό ασβέστιο του ορού μπορεί να είναι φυσιολογικό, παρά την παρουσία αυξημένου ιονισμένου ασβεστίου, με συνοδό συμπτωματολογία υπερασβεστιαμίας. Για το λόγο αυτόν, είναι απαραίτητο να διορθώνεται η συγκέντρωση του ασβεστίου ορού ανάλογα με τη συγκέντρωση της λευκωματίνης ή, στην ιδανική περίπτωση, να προσδιορίζεται το ιονισμένο ασβέστιο του ορού.<sup>3</sup> Μελέτες από την

Ινδία και τις ΗΠΑ, που δεν χρησιμοποίησαν διόρθωση για τους ασθενείς με υπολευκωματιναιμία, έδειξαν ότι το 16–28% των ασθενών με ΤΒ μπορεί να αναπτύξει υπερασβεστιαίμια.<sup>4,5</sup> Αντίθετα, σε μελέτες όπου εφαρμόστηκε η τροποποιημένη ανάλογα με τη λευκωματίνη του ορού συγκέντρωση ασβεστίου, η επίπτωση της υπερασβεστιαίμιας ήταν μεγαλύτερη.<sup>6,7</sup> Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια μελέτη στην οποία να χρησιμοποιήθηκε η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου ορού για την εκτίμηση της υπερασβεστιαίμιας σε ασθενείς με ΤΒ.

Σε μια προηγούμενη μελέτη ασθενών με ΤΒ στην Ελλάδα αναφέρθηκε ότι η υπερασβεστιαίμια είναι συχνή, με επίπτωση 48%.<sup>8,9</sup> Στόχος της παρούσας μελέτης, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν τόσο η διορθωμένη ως προς τη λευκωματίνη συγκέντρωση ασβεστίου όσο και η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό, ήταν η διευκρίνιση της επίπτωσης της υπερασβεστιαίμιας και ο καθορισμός του επιπολασμού των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή σε Έλληνες ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ΤΒ, πριν από την εφαρμογή αντιφυματικής θεραπείας.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο, σύμφωνα με το οποίο μελετήθηκαν προοπτικά 88 διαδοχικοί ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ΤΒ. Η μελέτη των ασθενών έγινε στο διάστημα μεταξύ 1ης Μαρτίου 1997 και 31ης Μαρτίου 2000. Συμπεριελήφθησαν αποκλειστικά ασθενείς, στους οποίους η διάγνωση τεκμηριώθηκε μικροβιολογικά ή ιστολογικά.

Η διάγνωση της ΤΒ βασίστηκε στην παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια, στα δείγματα ή τα ιστοτεμάχια που λαμβάνονταν από τους ασθενείς: (α) θετικό άμεσο παρασκεύασμα για οξεάντοχους βακίλους, (β) θετική καλλιέργεια για *Mycobacterium tuberculosis* και (γ) παρουσία νεκρωτικών τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων σε υλικό βιοψίας. Από την ανάλυση αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς έπασχαν ή ανέφεραν στο ατομικό αναμνηστικό γνωστή διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου, όπως οι πάσχοντες από πρωτοπαθή και μεταστατικά νεοπλάσματα, πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, σύνδρομο γάλατος-αλκάλειος (milk-alkali), επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερθυρεοειδισμό, καθώς και όσοι ασθενείς έλαμβαναν στεροειδή ή συμπληρώματα βιταμίνης D. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 65 ασθενείς, ανάλογης ηλικίας και φύλου, με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), που νοσηλεύονταν κατά το αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Η διάγνωση της ΧΑΠ τέθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακος.<sup>10</sup> Η επιλογή ασθενών με ΧΑΠ ως μαρτύρων ερμηνεύεται από την απουσία συσχέτισης της ΧΑΠ με διαταραχές μεταβολισμού του ασβεστίου. Η επιλογή μεγάλου αριθ-

μού γυναικών με χαμηλή μέση ηλικία οφείλεται στην ανάγκη αναλογίας, ως προς το φύλο και την ηλικία, μαρτύρων και ασθενών με ΤΒ.

Και στις δύο ομάδες (μελέτης και μαρτύρων) έγινε λήψη φλεβικού αίματος με την ελάχιστη δυνατή αιμόσταση για τη μέτρηση ασβεστίου, φωσφόρου, αλκαλικής φωσφατάσης, ουρίας, ολικών πρωτεϊνών και λευκωματίνης ορού. Η μέτρηση έγινε με αυτοματοποιημένο αναλυτή πολλαπλών αυλών (Phillips 3240, United Kingdom, UK, LTD). Για να εκτιμηθεί η δέσμευση του ασβεστίου από τις πρωτεΐνες, υποτέθηκε ότι 0,025 mmol/L ασβεστίου δεσμεύονται από ένα γραμμάριο λευκωματίνης. Έτσι, η μετρούμενη ολική συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό διορθώθηκε ανάλογα με τα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού με την πρόσθεση ή την αφαίρεση 0,025 mmol/L ασβεστίου για κάθε 1 g/dL λευκωματίνης ορού κάτω ή πάνω από τα 4 g/dL, αντίστοιχα. Ως υπερασβεστιαίμια θεωρήθηκε κάθε διορθωμένη ως προς τη λευκωματίνη τιμή συγκέντρωσης ασβεστίου που ήταν μεγαλύτερη από 2,62 mmol/L.<sup>2</sup> Επιπλέον, μετρήθηκε η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου του ορού σε δείγμα αρτηριακού αίματος, που συλλέχθηκε σε ηπαρινισμένα (20–30 IU/mL) γυάλινα σωληνάκια. Το ιονισμένο ασβέστιο προσδιορίστηκε άμεσα στους 37 °C με έναν ημιαυτόματο αναλυτή ICA1™. Ως υπερασβεστιαίμια θεωρήθηκε κάθε τιμή ασβεστίου ανώτερη από το φυσιολογικό εύρος των 1,13–1,32 mmol/L.<sup>2</sup>

Τα αποτελέσματα εκφράζονταν ως μέση τιμή±1 σταθερή απόκλιση (±SD). Η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Student t-test για τις συνεχείς μεταβλητές και με τη δοκιμασία  $\chi^2$  για τις αναλογίες. Οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ μεταβλητών καθορίστηκαν με απλή ανάλυση σύγκλισης. Η δοκιμασία πολλαπλών συγκρίσεων Newman-Keuls χρησιμοποιήθηκε, προκειμένου να καθοριστεί κατά πόσο ο τύπος της φυματίωσης είχε κάποια επίδραση στη συγκέντρωση ασβεστίου του ορού.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τέθηκε η διάγνωση της ΤΒ και επιβεβαιώθηκε σε 88 ασθενείς ηλικίας 46,4±19 ετών, 50 άνδρες (ηλικίας 45,8±18,3 ετών) και 38 γυναίκες (ηλικίας 46,9±19,3 ετών). Η αναλογία ανδρών/γυναικών ήταν 1,3:1. Στον πίνακα 1 συνοψίζεται η κατανομή των μορφών της ΤΒ και του αριθμού των ασθενών κάθε μορφής. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 65 ασθενείς, ανάλογης ηλικίας και φύλου, με ΧΑΠ (36 άνδρες ηλικίας 48,9±17,2 ετών και 29 γυναίκες ηλικίας 46,4±17,9 ετών).

Η μέση τιμή λευκωματίνης ορού στους ασθενείς με ΤΒ ήταν 3,1±0,6 g/dL. 44 ασθενείς (50%) εμφάνιζαν υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη ορού <3,5 g/dL) κατά τη στιγμή της διάγνωσης, πριν από την έναρξη αντιφυματικής θεραπείας. Η μέση τιμή της τροποποιημένης προς

**Πίνακας 1.** Μορφές φυματίωσης (TB) στους ασθενείς της μελέτης

Μορφές	Ασθενείς (n)
Πνευμονική	56
Πνευμονική TB και φυματιώδης πλευρίτιδα	8
Πλευρίτιδα χωρίς πνευμονική συμμετοχή	20
Κεγχροειδής	4
<b>Σύνολο</b>	<b>88</b>

τη λευκωματίνη του ορού συγκέντρωσης ασβεστίου του συνόλου των ασθενών πριν από τη θεραπεία ήταν  $2,49 \pm 0,21$  mmol/L (εύρος τιμών: 2,16–3,69 mmol/L). Η μέση συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου στο αρτηριακό αίμα ήταν  $1,27 \pm 0,02$  mmol/L (εύρος τιμών: 1,14–1,41 mmol/L). 22 ασθενείς (25%) εμφάνισαν υπερασβεσταιμία πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερασβεσταιμίας, τόσο η τροποποιημένη προς τη λευκωματίνη ορού συγκέντρωση ασβεστίου όσο και η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου ήταν πάνω από τα φυσιολογικά όρια. Επιπλέον, η ηλικία και το φύλο δεν είχαν κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις ασβεστίου.

Η μέση τιμή λευκωματίνης ορού στους μάρτυρες ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των ασθενών με TB ( $3,9 \pm 0,5$  g/dL,  $P < 0,01$ ), ενώ η τροποποιημένη ως προς τη λευκωματίνη ορού συγκέντρωση ασβεστίου ( $2,36 \pm 0,11$  mmol/L) καθώς και η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου ( $1,19 \pm 0,02$  mmol/L) ήταν σημαντικά χαμηλότερες ( $P < 0,01$  και στις δύο περιπτώσεις). Κανένας από τους μάρτυρες δεν είχε υπερασβεσταιμία. Οι μορφές της φυματίωσης και τα επίπεδα ασβεστίου του ορού παρατίθενται στον πίνακα 2. Οι διαφορές στις τροποποιημένες προς τη λευκωματίνη ορού συγκεντρώσεις ασβεστίου μεταξύ των διαφόρων τύπων TB δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Από τους 22 υπερασβεσταιμικούς ασθενείς με TB, μόνο 2 (9%) είχαν συμπτώματα που σχετίζονταν με την υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Ο πρώτος ήταν ένας άνδρας 48 ετών, που εμφάνισε πολυουρία, πολυδιψία και δυσκοιλιότητα. Ο ασθενής, αντίθετα, δεν παρουσίασε διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, εμέτους, αρρυθμίες, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές (βράχυνση του διαστήματος QT) ή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές οι οποίες επίσης θα αναμενόταν ως αποτέλεσμα της υπερασβεσταιμίας. Η τροποποιημένη ως προς τη λευκωματίνη ορού συγκέντρωση ασβεστίου και η συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου ήταν  $2,74$  mmol/L και  $1,37$  mmol/L, αντίστοιχα. Μόλις ο ασθενής ενυ-

**Πίνακας 2.** Μορφές φυματίωσης (TB) και επίπεδα τροποποιημένης ως προς τη λευκωματίνη ορού συγκέντρωσης ασβεστίου και συγκέντρωσης ιονισμένου ασβεστίου.

Μορφή TB	Ασβέστιο τροποποιημένο ως προς τη λευκωματίνη Μέση τιμή $\pm$ SD (mmol/L)	Ιονισμένο ασβέστιο Μέση τιμή $\pm$ SD (mmol/L)
Πνευμονική	$2,58 \pm 0,19^*$	$1,24 \pm 0,04^*$
Πνευμονική φυματίωση και φυματιώδης πλευρίτιδα	$2,62 \pm 0,20^*$	$1,26 \pm 0,04^*$
Πλευρίτιδα	$2,57 \pm 0,22^*$	$1,28 \pm 0,05^*$
Κεγχροειδής	$2,61 \pm 0,38^*$	$1,30 \pm 0,07^*$
Όλοι οι τύποι	$2,49 \pm 0,21^{**}$	$1,27 \pm 0,02^{**}$
Μάρτυρες	$2,36 \pm 0,11^{**}$	$1,19 \pm 0,02^{**}$

\*Δοκιμασία πολλαπλών συγκρίσεων Newman-Keuls:  $P < 0,05$  (μη σημαντική διαφορά)

\*\*t-test:  $P < 0,01$  (διαφορά στατιστικά σημαντική)

δατώθηκε, τα επίπεδα του ασβεστίου μειώθηκαν και τα προϋπάρχοντα συμπτώματα εξαφανίστηκαν. Η δεύτερη ασθενής ήταν μια γυναίκα 52 ετών με κεγχροειδή διασπορά, αλλά χωρίς κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις οστικής συμμετοχής, η οποία εμφάνισε ανάλογα συμπτώματα. Η τροποποιημένη ως προς τη λευκωματίνη ορού συγκέντρωση ασβεστίου και η συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου ήταν  $2,78$  mmol/L και  $1,39$  mmol/L, αντίστοιχα. Η ασθενής χρειάστηκε να υποβληθεί σε βραχύχρονη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη μείωση των επιπέδων ασβεστίου του ορού. Και στην περίπτωση αυτή η ανάκαμψη ήταν πλήρης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπερασβεσταιμία αποτελεί μια από τις συνηθέστερες επείγουσες μεταβολικές επιπλοκές και παρατηρείται περίπου στο 0,5% των ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο. Το συχνότερο αίτιο υπερασβεσταιμίας είναι η παρουσία κάποιας κακοήθειας. Ωστόσο, και άλλες παθήσεις, όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η σαρκοείδωση και η φυματίωση, μπορεί να εκδηλωθούν με την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ασβεστίου.<sup>11</sup>

Στην προοπτική αυτή μελέτη διαπιστώθηκε ότι η υπερασβεσταιμία αποτελεί μια συχνή εργαστηριακή διαταραχή μεταξύ των Ελλήνων ασθενών με πρόσφατα διαγνωσθείσα TB, πριν από την έναρξη αντιφυματικής χημειοθεραπείας. Η παρουσία υπερασβεσταιμίας στο 25% των ασθενών είναι υψηλότερη από εκείνη που ανακοινώθηκε στο Hong Kong (15%) και στην Ινδία (16%).<sup>4,12</sup> Είναι συγκρίσιμη με εκείνη που αναφέρθηκε στη Μα-

λαισία (27,5%), ενώ είναι σημαντικά χαμηλότερη από την τιμή που ανακοινώθηκε για την Αυστραλία (51%).<sup>6,7</sup> Στην Ελλάδα, αυτή είναι η πρώτη μελέτη της συγκέντρωσης ασβεστίου ορού σε ασθενείς με ΤΒ, πριν από την έναρξη θεραπείας. Σε μια προηγούμενη μελέτη αναφέρθηκε υψηλή συχνότητα υπερασβεσταιμίας (48%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.<sup>8</sup> Μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των δύο μελετών θα μπορούσαν, εν μέρει, να δικαιολογήσουν τη διαφορά στον επιπολασμό της υπερασβεσταιμίας.

Διαπιστώθηκε επίσης ότι η παρουσία συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υπερασβεσταιμία ήταν σπάνια μεταξύ των υπερασβεσταιμικών ασθενών με ΤΒ, με δεδομένο ότι στο 91% των περιπτώσεων η υπερασβεσταιμία αποτελούσε τυχαίο εργαστηριακό εύρημα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έρχονται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα προηγούμενων μελετών, στις οποίες εξετάστηκε ο επιπολασμός της συμπτωματικής υπερασβεσταιμίας στους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ΤΒ. Στη μεγαλύτερη σειρά ασθενών (n=318), ο Chan ανέφερε ότι 2 μόνο ασθενείς με παθολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου ορού είχαν συμπτώματα που σχετιζόταν με την υπερασβεσταιμία.<sup>13</sup> Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΤΒ και υπερασβεσταιμία είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί, μερικές φορές η κλινική τους εικόνα μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή, όπως αναφέρεται σε προηγούμενες μελέτες και διαπιστώθηκε και σε μερικούς από τους ασθενείς της μελέτης. Υπάρχουν αρκετές ανακοινώσεις περιπτώσεων ασθενών με φυματίωση κατά την ενεργό φάση της νόσου, στους οποίους παρατηρήθηκε συμπτωματική υπερασβεσταιμία.<sup>14-18</sup>

Μια άλλη συχνή παρατήρηση στους ασθενείς με ΤΒ είναι η χαμηλή συγκέντρωση λευκωματίνης.<sup>19,20</sup> Περίπου τα 2/3 των ασθενών της μελέτης αυτής εμφάνιζαν υπολευκωματιναιμία τη στιγμή της διάγνωσης, η οποία θα μπορούσε να σχετίζεται με το κακό επίπεδο θρέψης που συνοδεύει την ΤΒ. Η υπολευκωματιναιμία μπορεί να καλύψει την υπερασβεσταιμία. Είναι γνωστό ότι όταν η συγκέντρωση λευκωματίνης του ορού είναι μειωμένη, η ολική συγκέντρωση ασβεστίου του ορού μπορεί να είναι φυσιολογική, παρά την παρουσία αυξημένων τιμών ιονισμένου ασβεστίου. Στην παρούσα μελέτη, ωστόσο, η μέτρηση τόσο της τροποποιημένης ως προς τη λευκωματίνη ορού συγκέντρωσης ασβεστίου όσο και της συγκεντρώσεως του ιονισμένου ασβεστίου διασφάλιζε την ακριβή εκτίμηση των διαταραχών του ασβεστίου στον ορό.

Είναι γνωστό από το 1972 ότι η υπερασβεσταιμία σχετίζεται με την ΤΒ, όταν οι Shai et al περιέγραψαν 10 ασθενείς με αυτή την εικόνα.<sup>21</sup> Είναι επίσης γνωστό

ότι η υπερασβεσταιμία στην ΤΒ παρατηρείται κατά την ενεργό φάση της νόσου, γεγονός που ερμηνεύει την αναγκαιότητα μελετών, όπως η παρούσα, για τον έλεγχο των συγκεντρώσεων ασβεστίου πριν από την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής και όχι κατά τη διάρκεια αυτής, οπότε η νόσος τίθεται σε ύφεση.<sup>21</sup> Επιπρόσθετα, η υπερασβεσταιμία μπορεί να σχετίζεται με την έκταση της νόσου, την πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου και το βαθμό έκθεσης στον ήλιο. Ωστόσο, ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της υπερασβεσταιμίας στους ασθενείς με ΤΒ παραμένει ασαφής. Η προσβολή των οστών είναι ένα πιθανό αίτιο εμφάνισης υψηλών συγκεντρώσεων ασβεστίου.<sup>22</sup> Η φυματίωση των οστών ως αίτιο υπερασβεσταιμίας στην ασθενή που προαναφέρθηκε δεν είναι πιθανή, καθώς δεν υπήρχαν κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις οστικής συμμετοχής.

Η παραθορμόνη (PTH), σε συνδυασμό με τη βιταμίνη D, είναι ο κύριος ρυθμιστής της συγκέντρωσης ασβεστίου του ορού. Σε φυσιολογικές συνθήκες ρύθμισης, η μείωση του ασβεστίου του ορού, όπως μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη νηστεία, οδηγεί σε αύξηση της PTH, η οποία αυξάνει τη μεταφορά ασβεστίου από το σκελετό στο εξωκυττάριο υγρό. Επιπρόσθετα, η PTH επιδρά στους νεφρούς, αυξάνοντας τη σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου και διεγείροντας την παραγωγή του νεφρικού ενζύμου 1α-υδροξυλάση, που ευθύνεται για την 1α-υδροξυλίωση της 25-διυδροξυχοληκασιφερόλης [25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] προς 1,25-διυδροξυχοληκασιφερόλη [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]. Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D επιδρά στο επιθήλιο του εντέρου αυξάνοντας μια πρωτεΐνη που δεσμεύει το ασβέστιο (calbindin) και, τελικά, αυξάνει την κλασματική απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο.<sup>24,25</sup>

Υπερπαραγωγή 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> έχει περιγραφεί στη σαρκοείδωση και σε άλλες κοκκιωματώδεις παθήσεις.<sup>26-28</sup> Υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η εξωνεφρική 1α-υδροξυλίωση της 25(OH)D παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υπερασβεσταιμίας στους ασθενείς με ΤΒ. Έχουν αναφερθεί υψηλά κυκλοφορούντα επίπεδα 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο και ενεργό ΤΒ, γεγονός που στηρίζει τη θεωρία της εξωνεφρικής παραγωγής 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.<sup>29,30</sup> Έχει δειχθεί, επίσης, ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> παράγεται και από τα Τ-λεμφοκύτταρα (πιθανόν τα CD8+) και τα κυψελιδικά μακροφάγα, που λαμβάνονται από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) ασθενών με πνευμονική φυματίωση. Αυτά τα κύτταρα είναι πιθανόν σε θέση να μετατρέψουν την 25(OH)D<sub>3</sub> σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Αυτή η παθολογική παραγωγή 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από τη λειτουργία των παραθυρεοειδών. Η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> που παράγεται από τα Τ-

κύτταρα παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση έναντι των μυκοβακτηριδίων, καθώς αποτελεί σημαντικό συστατικό του μηχανισμού της κυτταρικής ανοσίας στην ΤΒ.<sup>31-33</sup> Εκτιμάται ότι η εξωνεφρική 1α-υδροξυλίωση της 25(OH)D<sub>3</sub> ενεργοποιείται από την ιντερφερόνη-γ.<sup>34</sup> Η παραγόμενη βιταμίνη D έχει μόνο τοπική δράση, ενισχύοντας την εξόντωση των μυκοβακτηριδίων από τα μακροφάγα και δεν επηρεάζει φυσιολογικά το μεταβολισμό του ασβεστίου. Ωστόσο, όταν παράγονται μεγάλα ποσά 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, ένα ποσό «διαφεύγει» στην κυκλοφορία, προκαλώντας υπερασβεστιαμία.<sup>35</sup>

Το ερώτημα που παραμένει, είναι γιατί δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με ΤΒ αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου. Οι διαφορές στην πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να αποτελούν μια πρώτη ερμηνεία. Όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι μεγάλη, αυξάνεται η απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Ένας άλλος λόγος σχετίζεται με την ύπαρξη διαθέσιμου υποστρώματος 25(OH)D<sub>3</sub>. Η

25(OH)D<sub>3</sub> αποτελεί προϊόν υδροξυλίωσης της βιταμίνης D<sub>3</sub> στο ήπαρ. Η βιταμίνη D συντίθεται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα. Στα τροπικά κλίματα, όπου ο βαθμός έκθεσης στον ήλιο είναι μεγάλος, η συγκέντρωση της 25(OH)D<sub>3</sub> είναι αυξημένη.<sup>36-38</sup> Στους ασθενείς με ΤΒ, η κυκλοφορούσα 25(OH)D<sub>3</sub> χρησιμοποιείται από τους νεφρούς και τα μακροφάγα για την παραγωγή ενεργού βιταμίνης D. Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη επίπτωση της υπερασβεστιαμίας στους ασθενείς με ΤΒ σε χώρες με μεγάλη ηλιοφάνεια στη διάρκεια του χρόνου, όπως π.χ. η Μαλαισία και η Αυστραλία.<sup>6,7</sup> Η σχετικά μικρή ηλιοφάνεια φαίνεται ότι αποτελεί το αίτιο της χαμηλής επίπτωσης της υπερασβεστιαμίας σε ασθενείς με ΤΒ σε χώρες όπως η Μεγάλη Βρετανία. Στην Ελλάδα, το χρονικό διάστημα της ηλιοφάνειας είναι μεγάλο και πιθανώς αποτελεί το λόγο του μεγάλου ποσοστού υπερασβεστιαμίας στον πληθυσμό που μελετήθηκε.

## ABSTRACT

### Incidence of hypercalcemia among patients with tuberculosis before antituberculosis chemotherapy

A. ROUSSOS,<sup>1</sup> C. COSTIKAS,<sup>2</sup> J. LAGOYIANNI,<sup>1</sup> A. GONIS,<sup>2</sup> J. ELIAS,<sup>1</sup> D. KAZI,<sup>2</sup>  
D. PATSOPOULOS,<sup>1</sup> N. PHILIPPOU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>9th Pneumonologic Clinic, Chest Diseases Hospital "Sotiria", <sup>2</sup>Pneumonologic Clinic, 401 Soldiers General Hospital, <sup>3</sup>Biochemistry Laboratory, Chest Diseases Hospital "Sotiria", Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(5):512-518*

**OBJECTIVE** Hypercalcemia is known to occur in association with granulomatous diseases. The aim of this study was to ascertain the incidence of hypercalcemia and to determine the prevalence of associated symptoms in Greek patients with newly diagnosed tuberculosis (TB), before the initiation of antituberculosis treatment. **METHOD** All patients with newly diagnosed TB presenting during a 3-year period evaluated prospectively. In total, 88 patients with TB (50 males and 38 females), aged 23–89 years (mean age±SD 46.4±19 years) were evaluated and 65 age and sex-matched controls with chronic obstructive pulmonary disease (36 males and 29 females), aged 28–88 years (mean age±SD 47.2±18 years). Among the TB patients, 56 had pulmonary TB, 20 had pleural TB without evidence of pulmonary parenchymal involvement, 8 had pulmonary and pleural TB and 4 had disseminated disease. **RESULTS** The mean albumin-adjusted serum calcium concentration and the mean ionized calcium concentration were significantly higher in the TB group (2.49±0.21 mmol/L and 1.27±0.02 mmol/L, respectively) than in the control group (2.36±0.11 mmol/L and 1.19±0.02 mmol/L, respectively; P<0.05). In the TB group no correlation between the type of disease and either albumin-adjusted or ionized calcium concentration was observed. Hypercalcemia was detected in 22 patients with TB (25%) but only three of them showed associated symptoms. **CONCLUSIONS** Hypercalcemia is a common laboratory finding among Greek patients with TB before anti-TB chemotherapy, but it is usually asymptomatic.

**Key words:** Hypercalcemia, Ionized calcium, Tuberculosis

## Βιβλιογραφία

1. FUSS M, PEPERSACK T, GILLET C, KARMALI R, CORVILAIN J. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol* 1992, 11:28–36
2. WHITE TF, FARDON JR, CONCCEICACO SC, LAKER M, WARD MK, KERR DNS. Serum calcium status in health and disease: a comparison of measured and derived parameters. *Clin Chem* 1986, 157:199–214
3. THODE J, HOLMEGUARD S, TRANSBED I, FOGH-ANDERSEN N, SIGGARD-ANDERSEN O. Adjusted ionized calcium (at pH 7.4) and actual ionized calcium (at actual pH) in capillary blood compared for clinical evaluation of patients with disorders of calcium metabolism. *Clin Chem* 1990, 36:541–544
4. SHARMA SC. Serum calcium in pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 1981, 57:694–696
5. ABBASI AA, CHEMPAVIL JK, FARAH S, MULLER BF, ARNSTEIN AR. Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1979, 90:324–328
6. LIAM CK, LIM KH, SRINIVAS P, POI PJH. Hypercalcemia in patients with newly diagnosed tuberculosis in Malaysia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, 2:818–823
7. NEED AG, PHILLIPS PJ, CHIUI FTS, PRISK HM. Hypercalcemia associated with tuberculosis. *Br Med J* 1980, 280:831
8. KITROU MP, PHYTOU-PALLIKARI A, TZANNES SE, VIRVIDAKIS K, MOUNTOKALAKIS TD. Serum calcium during chemotherapy for active pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1983, 64:347–354
9. KITROU MP, PHYTOU-PALLIKARI A, TZANNES SE, VIRVIDAKIS K, MOUNTOKALAKIS TD. Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1982, 96:255
10. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:77–120
11. PALMER M, JAKOBSSON S, AKERSTROM G, LJUNGHALL S. Prevalence of hypercalcemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest* 1988, 18:39–46
12. CHAN TYK, CHUN CHS, SHEK CC. The prevalence of hypercalcemia in pulmonary and miliary tuberculosis – a longitudinal study. *Singapore Med J* 1994, 35:613–615
13. CHAN TYK. Symptomatic hypercalcemia is rare in tuberculous patients in Hong Kong. *Ann Trop Med Parasitol* 1996, 6:663–664
14. BELL NH, SHARG J, SHAW S, TURNER RT. Hypercalcemia associated with increased circulatory 1,25 dihydroxyvitamin-D in a patient with pulmonary tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 1985, 37:588–591
15. BRADLEY GW, STERLING GM. Hypercalcemia and hypokalemia in tuberculosis. *Thorax* 1978, 33:464–467
16. ISAACS RD, NICHOLSON GI, HOLDUWAY IM. Miliary tuberculosis with hypercalcemia and raised vitamin D concentrations. *Thorax* 1987, 42:555–556
17. GKONOS PJ, LONDON R, HENDER ED. Hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in a patient with end-stage renal disease and active tuberculosis. *N Engl J Med* 1984, 311:1683–1685
18. PECES R, TORRE M, ALCAZAR R, TEJADA F, CAGO E. Genitourinary tuberculosis as a cause of unexplained hypercalcemia in a patient with pre-end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:488–490
19. ONWUBALILI JK. Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow England. *Eur J Clin Nutr* 1988, 42:363–366
20. BEHAVE GG, PATHARE AV, DAGHA C, CHABRIA L, DALVI SG. Immunoprofile of pulmonary tuberculosis—comparisons with normal healthy controls. *J Postgrad Med* 1989, 35:24–29
21. SHAI F, BAKER RK, ADDRIZZO JR, WALLACH S. Hypercalcemia in mycobacterial infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1972, 34:251–256
22. BRAMAN SS, GOLDMAN AL, SCHWARZ MI. Steroid-responsive hypercalcemia in disseminated bone tuberculosis. *Arch Intern Med* 1973, 132:269–271
23. HOLICK MF, ADAMS JS. Vitamin D metabolism and biological function. In: Alveoli LV, Krans SM (eds) *Metabolic bone disease*. WB Saunders, Philadelphia, 1990:155–195
24. FRASER DR. Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev* 1980, 60:551–613
25. RAISZ LG, KREAM BE. Regulation of bone formation (Parts I and II). *N Engl J Med* 1983, 309:29–35, 83–89
26. INSOGNA KL, DREGER BE, MITNICK M, ELLISON F, BROADUS AE. Enhanced production rate of 1,25-dihydroxyvitamin-D in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:72–75
27. BELL NH, GILL JR, BARTTER FC. On the abnormal calcium absorption in sarcoidosis. Evidence for increased sensitivity to vitamin D. *Am J Med* 1964, 36:500–513
28. LEE JC, CATANZARO A, PARTHEMORE JG, ROACH B, DEFTOS LJ. Hypercalcemia in disseminated coccidiomycosis. *N Engl J Med* 1977, 297:431–433
29. FELSENFELD AJ, DRENZNER MK, LLACH F. Hypercalcemia and elevated calcitriol in a maintenance dialysis patient with tuberculosis. *Arch Intern Med* 1986, 146:1941–1945
30. PECES R, ALVAREZ J. Hypercalcemia and elevated 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels in a dialysis patient with disseminated tuberculosis. *Nephron* 1987, 46:377–379
31. BIGOUDI-VOUENZE R, CADRANEL J, VALEYRE D, MILLERON B, HANCE AJ, SOLER P. Expression of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptors on alveolar lymphocytes from patients with pulmonary granulomatous diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991, 141:1376–1380
32. GADRANEL J, HANCE AJ, MILLERON B, PAILLARD F, AKOUN GM, GARABEDIAN M. Vitamin D metabolism in tuberculosis: production of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> by cells recovered by bronchoalveolar lavage and the role of this metabolite in calcium homeostasis. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138:984–989
33. GADRANEL J, GARABEDIAN M, MILLERON B, GUILLOZO H, AKOUN G, HANCE AJ. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> production by T-lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis. *J Clin Invest* 1990, 85:1588–1593
34. KOEFFLER HP, REICHEL H, BISTOP JE, NORMAN AW. Gamma-interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 127:596–603
35. ROOK GAW. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138:768–770

36. GESENWAG D. Vitamin D. *Ann Intern Med* 2000, 133:319–320
37. ALAGOL F, SHIHABEH Y, BOZTEPE HL. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000, 23:173–177
38. CARPENTER KJ, ZHAO L. Forgotten mysteries in the early history of vitamin D. *J Nutr* 1999, 129:923–927

*Corresponding author:*

C. Costikas, 11 Boussiou street, GR-115 26 Athens, Greece

