

OBSERVAȚII CLINICE IN LEGATURA CU DOUA CAZURI DE HIPERCALCIURIE (HIPERVITAMINOZA D. SARCOIDOZA)

M. Heinrich, A. Grépany

În ultimele decenii, datorită cunoștințelor noastre mai bogate asupra metabolismului Ca-lui și aplicării investigațiilor exploratoare pe o scară mai largă, au apărut noi manifestări ale tulburării metabolismului calcic. Astăzi, date fiind relațiile strânse dintre metabolismul Ca-lui și aparatul renal, alterațiile rinichiului se situează în centrul tulburărilor acestui metabolism.

Calciul destinat eliminării urmează în cea mai mare parte (ca. 80%) calea intestinală și într-o măsură mai mică (ca. 20%) cea renală. Calciuria normală este însă foarte variabilă, nefiind paralelă nici cu calcemia și nici cu Ca din aportul alimentar, cu care se află într-o corelație logaritmică și nu proporțională, ceea ce înseamnă că o creștere de 10 ori mai mare, atrage după sine o calciurie de 2 ori mai ridicată. La copii — după *Royer* — calciuria zilnică variază între 1—6 mg/kg corp, iar global atinge o valoare între 60—160 mg/24 ore (*Rosenkranz*). În tot cazul, o eliminare mai mare de 6 mg/kg corp în 24 ore este considerată patologică. În loc de această determinare greoaie, în practica de toate zilele se utilizează proba lui *Sulkovitch* care ne orientează destul de fidel asupra hiper calciuriei, mai ales dacă este efectuată în urină recoltată à jeun, sau timp de 24 ore, luându-se în considerare și densitatea ei. Reacția este cu atât mai intensă, cu cât urina este mai concentrată: deci o reacție slab pozitivă denotă o hiper calciurie, dacă urina are o densitate scăzută.

Deși calciuria nu crește paralel cu cantitatea Ca-lui introdus prin alimente și nici cu nivelul lui din serul sanguin, totuși un aport sau o resorbție mai crescută și o calcemie mai ridicată sînt condiții preliminare ale hiper calciuriei.

Sînt indivizi sănătoși, la care calciuria poate ajunge dublă față de normal, fenomen numit „hiper calciurie idiopatică“, independent de hiper calcemie. Această hiper calciurie a fost descrisă la adulți de *Gargill* și *Gilligan* în 1930, dar de atunci a fost semnalată și la copii după vîrsta de 1 an, la care evoluează cu leziuni renale și nanism.

În reglarea metabolismului calcic, în afară de centrul subcortical, deocamdată ipotetic, rolul cel mai important îl joacă parathormonul, vitamina D, cortizonul și hormonul tiroidian. Acești factori umorali nu-și exercită acțiunea direct asupra mediului intern, ci prin intermediul periferiei, prin oase, rinichi și intestin. Acțiunea fundamentală a vitaminei D o constituie intensificarea rezorbției Ca-lui din intestin, apoi osificarea matricei organice a oaselor și în sfîrșit creșterea nivelului citraților în lichidul extracelular, în oase, rinichi și alte organe. Acest fapt explică și acțiunea ei crescută asupra calciuriei, întrucît complexul de citrat de Ca se resoarbe greu din tubii renali. Cortizonul scade resorbția Ca-lui din intestin și prin acțiunea sa catabolică asupra proteidelor duce la osteoporoză.

Hiper calciuria și hiper calcemia survin în hiperparatiroidiile primare și secundare, în hipervitaminaza D, în destrucțiile osoase rapide (leucemii, tumori cu metastaze osoase), în caz de suprimare bruscă a apozității osoase și de imobilizare totală (tetraplegie poliomieltică), în anumite tumori extraosoase (carcinom bronhopulmonar-ovarian, hipernefrom), în insuficiența suprarenală (boala Addison, după adrenalectomie) în hipo- și hipertiroidism, în hipofosfatazie, în sarcoidoză, în pneumonia interstițială plasmocitară și în hiper calcemia idiopatică. Ele au fost semnalate numai rareori în unele cazuri de granulie, în sindromul Turner, în acromegalie și în maladia lui Wilson. Pot să ia naștere și printr-o resorbție excesivă, în urma tulburărilor digestive de origine neelucidată („hiper calciurie idiopatică tranzitorie“). În legătură cu nefropatiile au fost descrise în pielonefritele cronice, în nefritele



Fig. nr. 1.



Fig. nr. 3.



Fig. nr. 2.



Fig. nr. 4.

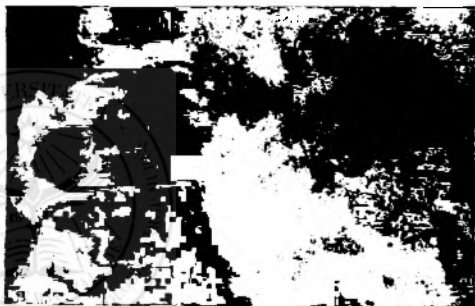


Fig. nr. 5.



Fig. nr. 6.

interstițiale, în bolile primitive ale tubului proximal (sindromul de Toni Debré-Fanconi, cistinoză), și mai ales în acidoza renală tubulară (Albright), în care, dată fiind insuficiența de excreție a ionilor de H. apare o hipercalcemie din cauza neutralizării metabolizilor acizi, densitatea urinei scade, pH-ul crește și survine o acidoză hipercloremică.

Clinic hipercalcemia se asociază unei piurii trenante, influențabilă numai în minimă măsură printr-un tratament antiinfecțios obișnuit. Stabilirea naturii primare sau secundare a unei leziuni renale în cursul hipercalcemiei, prezintă o problemă grea. În special, diferențierea față de pielonefrita cronică este dificilă. Întrucât, pe de o parte, această boală, ea însăși, poate duce la hipercalcemie ca urmare a unei insuficiențe tubulare distale, iar pe de altă parte hipercalcemia la rîndul ei poate provoca, eventual prin fenomene de iritație, o infecție adevărată a căilor urinare și împreună cu aceasta și a parenchimului renal. Un răspuns exact la această întrebare se poate da numai printr-o observație îndelungată, prin executarea probelor funcționale renale, a examenului urologic și în special prin evoluția ulterioară a bolii.

Originea tulburării metabolismului calcic în sarcoidoză și în hipercalcemia idiopatică nu este nici în prezent pe deplin clarificată, dar se presupune că ar fi vorba de o hipersensibilitate față de vitamina D. Această supoziție pare a fi confirmată de faptul că în ambele boli corticoterapia este eticace în timp ce în hiperparatiroidism ea rămîne ineficace, iar pe de altă parte hipersensibilitatea față de vitamina D se poate demonstra și prin perfuzii cu săruri de Ca (Roos). Însăși hipersensibilitatea față de vitamina D este atribuită de unii autori anumitor factori constituționali, iar după alții (Hooft, Vermassen) se explică prin hipotiroidism. În orice caz, este un fapt cert că în Anglia — unde au fost semnalate cele mai multe cazuri de hipercalcemie idiopatică — numărul lor s-a micșorat considerabil în urma scăderii conținutului în vit. D al preparatelor dietetice.

Simptomele clinice ale hipercalcemiei și hipercalcemiei sînt foarte variabile: anorexie rebelă, vărsături, constipație, scădere în greutate, temperatură, apatie, hipotonie musculară, polidipsie, stare de deshidratare. Din partea rinichilor: poliurie, proteinurie, piurie, cilindruire, hipozostenurie și reacția Sulkovich pozitivă. În sînge hipercalcemie. P-ul este de obicei normal, fosfataza alcalină ușor scăzută, azotemie și hipercolesterolemie. La nivelul oaselor, pe lingă o calcipenie generalizată, se observă osteoscleroza liniilor epifizare, a metafizelor și a oaselor bazei craniului. Calciul se poate depozita în rinichi (nefrocinoză — litiază), dar și în celelalte organe.

În forma gravă a hipercalcemiei idiopatice (tipul Fanconi Schlesinger) apare și un facies caracteristic de „pitic”, namism, microcefalie din cauza sinostozei craniene timpurii, eventual hipertrofie cardiacă și un suflu sistolic la vîrf, hipertensiune și mai ales o întîrziere pronunțată în dezvoltarea intelectuală.

Gravitatea și evoluția sindromului hipercalcemic variază după etiologie. Gravitatea lui nu este în general paralelă cu calcemia, iar prognosticul — exceptînd leziunile cardiace mai rare (depozitarea de Ca în valvula mitrală și în miocard) — depinde în primul rînd de hipercalcemie și de consecințele ei renale, care constituie de obicei și cauza decesului. Hipervitamina D nu este în general fatală fiindcă reacționează bine la un tratament adecvat instituit la timp. După o terapie de 2—3 săptămîni, calcemia se normalizează, hipercalcemia și VSH accelerată persistă timp mai îndelungat, iar alterațiile oscase dispar în cele din urmă. Forma ușoară de hipercalcemie idiopatică este mai greu influențabilă, persistentă: forma gravă însă este în general fatală din cauza leziunilor renale. În hipervitamina D situația se complică uneori și prin faptul că însăși vit. D în cantitate mare mobilizează Ca din oase și cu toată prezența unei calcemii ridicate și a unei cantități normale de P apar părți neosificate în substanța osteoidă. Pliaskova amintește astfel de „rahitisme D hipervitaminotice” în 8 cazuri din cele 29 observate.

În cursul tratamentului se va asigura în special o alimentație săracă în Ca. se vor evita vitamina D și insolația, se vor administra corticoizi și substanțe care împiedică rezorbția Ca-lui din intestin (fitat și sulfat de Na, EDTA), eventual preparate tiroidiene.

I. D. E. născută la 22. IV. 1961 a fost internată de două ori în Clinica noastră. Prima dată în vîrstă de 6 luni, a stat în secția tbc, fiind trimisă dintr-un spital raional, cu suspiciunea de meningită tbc, prezentînd cu 3 săptămîni înainte anorexie, temperatură, vărsături și constipație. Meningita a fost infirmată și parinți au dus bolnava acasă peste 6 zile.

Acasă însă starea generală s-a agravat; din cauza unei inapetențe rebele a fost alimentată timp îndelungat prin sondă, temperatura a persistat, curba ponderală a rămas staționară. Periodic, fetița a prezentat poliurie și vărsături, însoțite de stări de deshidratare. La începutul lunii ianuarie 1962 se remarcă o hematurie macroscopică, proterurie și edem palpebral.

Pentru clarificarea acestora e internată a doua oară la data de 10. II. 1962. Avînd în vedere anorexia rebelă, starea de subfebrilitate continuă, distrofia ușoară, rezultatul analizei urinei, dar în special bazîndu-ne pe faptul că începînd de la vîrstă de 2 1/2 luni a primit de 18 ori injecții de vit. D₂ în total 1,8 mil. U. I. (120 mg) -- ultima dată cu 20 zile înainte de internare -- ne gîndim la o hipervitamoză D. Calcemia: 11,5 mg%, proba Sulkovitch în repetate rînduri intens pozitivă. Pe radiografia membrilor se constată linii epifizare intense calcificate și mult îngroșate, iar la nivelul metaiizelor numeroase benzi de condensare (vezi fig. 1).

Pe ECG se vede o sistolă electrică prescurtată, leziune miocardică. În urină colii, purice. VSH: 20/42 mm, azotul rezidual: 30 mg%. Concomitent cu un regim alimentar sărac în Ca, începem terapia cu supercortil tabl. pe care însă trebuie s-o întreprindem peste 9 zile, din cauza unei infecții intraspitalicești de varicelă, ivită într-un salon vecin. Bolnava e externată peste 10 zile, dar rămîne încă timp de 1 lună de zile în orașul nostru și este supravegheată tot timpul. În această perioadă calcemia se normalizează, rămîne însă subfebrilitatea și urina nu se modifică. Din cauza atorexiei, ce a evoluat pînă la negativism, administram iarăși supercortil timp de 10 zile, după care se observă ameliorarea stării generale și a apetitului.

Cu ocazia controlului, efectuat la sfîrșitul lunii V. 1962, fetița este afebrilă, cu apetit bun, a crescut în greutate. Calcemia: 10,2 mg%, VSH: 7/17, azotul rezidual: 29 mg%, urina în repetate rînduri e negativă, proba Sulkovitch normală, densitatea urinei a ajuns pînă la 1027. Pielografia i. v. normală, la nivelul rinichilor nu arată necalcinoză sau -- litiază. Ecg normală. Recomandăm evitarea vit. D. a insolației și a alimentației bogate în Ca.

2. S. I. fetiță de 7 ani, se internează la data de 14. II. 1962. De la vîrstă de 4 ani a prezentat numeroase puseuri de anemie pronunțată (hematii sub 3 mil.) în legătură cu stări febrile, de o durată de cîteva zile, ultima dată în luna ianuarie 1962. În general, e inapetență, dezvoltarea fizică necorespunzătoare vîrstei. Prezintă perioade de tuse, însoțite de dispnee, fără hemoptizii și deseori erupții urticariforme de lungă durată.

La internare, fetița înaltă de 115 cm și avînd 17,5 kg nu face impresia unei bolnave grave. La examenul fizic se constată doar o limfadenită axilară și inguinală moderată. Se menține afebrilă. Probele de tuberculină în repetate rînduri sînt negative, VSH: 20/41; hematii: 4,2 mil; hgb.: 58%; leucocite: 6.000; retic.: 6%. În tabloul sanguin o ușoară deviere spre stînga. Colipiurie. Densitatea urinei niciodată nu s-a ridicat peste 1017. Tensiunea arterială 110/60. Pe radiografia pulmonară se constată o tumefacție ganglionară hilară bilaterală și paratraheală dr., iar în ambii cîmpi pulmonari un desen reticular și micronodular fin precum și o scizură dr. (vezi fig. 2).

Pe tomografie se constată tumefierea tumorală, în special a ganglionilor hilari dr. (vezi fig. 3).

Pe baza anemiei hipocrome, apărută aproape sub formă de criză, suspectăm la început o hemosideroză pulmonară esențială. Sideremia 52 gama %, care după 2 ore de la administrarea Fe-lui per os se ridică la 115 gama %. În conținutul gastric și din spută însă n-am putut pune în evidență celule siderofage. După excluderea tbc-ei,

pe baza examenului radiologic și a piurii persistente, de origine obscură atenția noastră se îndreaptă asupra sarcoidozei. Calcemia: 11,6 mg%, reacția Sulkovitch permanent pozitivă. Astfel am putut explica și leziunea renală neclarificată, care nu ducea la fenomene de retenție (azotul rezidual totdeauna sub 40 mg%), hipertensiune sau edeme. Pe radiografia membrilor se constată o osteoporoză difuză, fără alterații clustice. La nivelul rinichilor nu se poate pune în evidență nefrocalcinoză sau litiază. Examenul oftalmoscopic: negativ. Colesterolemia: 156 mg%. • Electroforeza proteinelor serice: alb. 52,3 alfa₁, 6,6 alfa₂, 12,7 gama glob., 14,7%.

În ziua a 18-a după internare, concomitent cu un regim alimentar sărac în Ca, începem un tratament cu supercortil tabl. și antibiotice, contra infecției urinare. După 58 zile, starea generală se ameliorează, treptat-treptat urina se normalizează definitiv, calcemia se stabilește între 9—10 mg% și anemia cedează (hematii 4,4 mil. hgb. 80%). După 76 zile bolnava e externată o recomandare de a continua între altele corticoterapia intermitentă.

Deși în cazul nostru diagnosticul de sarcoidoză nu a putut fi confirmat cu ajutorul examenului histopatologic, totuși pe baza radiografiilor, a piurii hipercalcemice și a corticoterapiei eficace poate fi acceptat prin excludere.

Cu ocazia controlului, efectuat în martie 1963, se relevă că evoluția bolii s-a schimbat mult, iar corticoterapia nu s-a continuat. Procesul pulmonar a rămas staționar, calcemia 14 mg%, piuria persistă, proba Sulkovitch intens pozitivă, proba cu roșu de fenol normală, VSH 21/52 mm, azotul rezidual 41,4 mg%. Pe radiografia simplă a regiunilor renale umbra rinichiului stg. ajunge pînă la marginea inf. a celui de al 3-lea corp vertebral lombar fără să se observe concremente. Cele 2/3 inf. ale rinichiului dr. sînt acoperite de umbre gazoase, însă la nivelul pielonului se văd o mulțime de umbre calcificate (concremente) cu aspect de conglomerat, de mărimea unor capete de ace de gălmăie colorate sau a unor boabe de linte, cu margini bine determinate și care pe radiografia din poziție laterală se proiectează atît pe corpurile vertebrale, cît și în imediata lor apropiere. (vezi fig. 4 și 5.).

Pe pielografia i. v., după 12 minute se remarcă o dilatare moderată a pielonului stg., cu tonicitate bună, iar la limita pieloureterală de sus în jos și în afară o bridă de strângulare (vas polar?). Ureterul stg. cu o bună tonicitate se umple intermitent. În pielon se remarcă 2 umbre, de mărimea unor boabe de linte, suspecte de concremente. Sistemul cavitar al rinichiului dr. este dilatat, atonic, arată numai o excreție parțială, iar ureterul nu se umple. (vezi fig. 6.)

Diagnostic urologic: hidronefroză calculoasă dr., plectazie (vas polar?) stg. Pentru precizarea stării urologice se indică o cromocistoscopie și explorare instrumentală pe partea dr. și întrucît ambii rinichi sînt periclitati se recomandă un tratament urologic.

Am prezentat un caz de hipervitaminoză D și unul de sarcoidoză însoțite de o tulburare a metabolismului calcic. În hipervitaminoza D această tulburare a persistat mai puțin timp și în urma unui tratament adecvat s-a obținut o vindecare definitivă. Ameliorarea în sarcoidoză a fost numai trecătoare, procesul pulmonar a rămas staționar, iar nefrolitiază, provocată aproape sigur de hipercalcemie, precum și hidronefroza calculoasă au făcut ca prognosticul să fie mai grav.

În concluzie vrem să accentuăm că trebuie să ne gîndim la o hipersensibilitate sau la o hipervitaminoză D în toate cazurile cînd găsim o anorexie rebelă inexplicabilă, stare febrilă, distrofie lentă și piurie. Proba Sulkovitch trebuie executată întotdeauna, întrucît ea furnizează elemente de orientare rapidă asupra hipercalcemiei. Celelalte probe de investigație vor asigura diagnosticul, dar trebuie să avem în vedere că hipercalcemia nu este întotdeauna obligatorie și gravitatea bolii nu depinde de ea, ci de leziunile renale. Alterațiile osoase caracteristice apar numai după un anumit timp. Metoda cea mai fiziologică pentru profilaxia rahitismului carențial cu vit. D. este calea per orală continuă, în doze mici, iar administrarea în plus a Ca-lui nu-și află justificarea. Hipersensibilitatea față de vit. D. variază de la caz la caz.

Sosit la redacție: 13 martie 1963.