الغدد جارات الدرق واضطرابات كلس الدم

07 د. رنا شنات

RBC Medicine

الباطنة الغدّية | Endocrinology

السّلام عليكم ورحمة اللّه وبركاته

نكمل معكم محاضراتنا في الباطنة الغدية، وموضوعنا اليوم

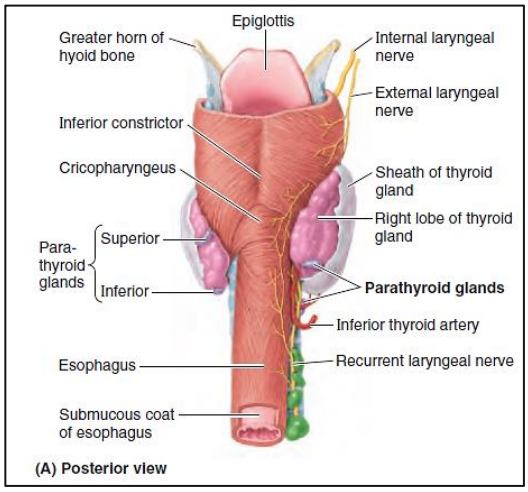
عن جارات الدرق وأمراضها ^_^

مخطط المحاضرة

الفقرة	الصفحة
مقدمة تشريحية	2
مقدمة فيزيولوجية	2
الفعالية الحيوية للـ PTH	3
توازن الكالسيوم في الجسم	5
نقص كلس الدم	8
قصور جارات الدرق	10
تدبير نقص الكلس	13
نقص الفوسفات	14
ترقق العظام	16
تلين العظام والكساح	20
داء باجيت	21
فرط كلس الدم	23
فرط نشاط جارات الدرق البدئي	24
تدبير ارتفاع الكلس	28

RBCs FRIENDS

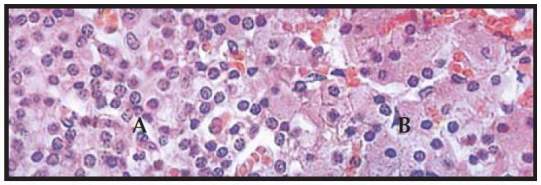
مقدمة تشريحية



- تقع الغدد جارات الدرق على الوجه الخلفي للغدة الدرقية، وتزن حوالي 120 ملغ، حجمها الصغير يوجب على الجرّاح توخّي الحذر عند إجراء العمليات على الغدة الدرقية.
- عددها 4 غدد ولكن قد تكون 3 فقط في بعض الحالات، عادةً هي غدتين علويتين وغدتين سفليتين وتتوضع الغدد الأربعة كالتالي:
  - تتوضع **جارات الدرق العلوية** حذاء الخط الفاصل بين الثلث العلوي والثلث المتوسط من الغدة الدرقية.
  - بينما تتوضع **جارات الدرق السفلية** عادةً بالقرب من القطب السفلي للفص الدرقي، وقد تندمج واحدة أو أكثر من الغدد في النسيج الدرقي أو في غدة التيموس أو خلف الترقوة.

كذلك لابدّ من فحص جارات الدرق بالومضان (MIBI Scan) قبل أي عمل جراحي عليهم خوفاً من وجود غدة خامسة متوضعة على المنصف وذلك لتحديد مكانها بالتحديد.

تتكون جارات الدرق نسيجياً من نمطين من الخلايا:



Normal human parathroid gland; H & E stain, ×350
A=light and dark chief cells; B=oxyphil cells

- الخلايا الرئيسة Chief Cells: تفرز هرمون جارات الدرق، وتحوي الغليكوجين.
- الخلايا المحبة للحمض oxyphil cells.

مقدمة فيزيولوجية

تركيب هرمون جارات الدرق PTH:

- تفرز جارات الدرق هرمون ببتيدي وحيد هو هرمون الـ PTH، وهو عبارة عن حلقة وحيدة تتألف من 84 حمض أميني.
- يعتقد بأنه يتأثّر بعد طرحه إلى الدم بخمائر خاصّة، ليتشكّل الهرمون الفعّال وهو (PTH34–1)، كما تسرّع هذه الخمائر من إنهاء فعاليّة الهرمون بحيث لا يتجاوز عمره النصفي دقائق.
- يعمل هذا الهرمون على رفع كلس الدم بعمله على العظام، بالإضافة لدوره على مستوى الكلية حيث يؤثّر على كلٍ من الكلس والفوسفات.

تنظيم إفراز ال PTH:

★ يتناسب إفراز الـ PTH **عكساً** مع المستوى الشاردي للكالسيوم، وذلك عن طريق المستقبل الحساس للكالسيوم والموجود في الغشاء الخلوي، وإنّ أي تغير بسيط في تركيز الكالسيوم سوف يؤدّي إلى تغير كبير في إفراز PTH.

★ إن نقص كلس المصل يحرّض جارات الدرق بشدّة، بينما ارتفاعه يؤدي إلى تثبيط إنتاج PTH بآلية التلقيم الراجع السلبي.

★ يعتمد إفراز PTH أيضاً على **المغنيزيوم Mg**، فهو أساسي جداً لتصنيع وإطلاق الهرمون المختزن، ففي حالات نقص الـ Mg كما في الخُدّج أو الكحوليّين، يحدث لديهم قصور جارات الدرق، والذي يتحسّن بإعطاء المغنيزيوم لذلك **يجب تعويض Mg وليس Ca عند الكحوليين.**

المستقبل الحسّاس للكالسيوم Calcium Sensory Receptors CaSR:

★ يوجد في الغشاء الخلوي وهو **مرتبط بالبروتين G** (له جزآن خارج خلوي وداخل خلوي)، هذا البروتين يدخل ويخرج من الغشاء الخلوي 7 مرات.

★ يقوم بالاستجابة عند نقص أو زيادة الكالسيوم، فعندما ينقص الكالسيوم يتحرض الـPTH ويقوم بالتأثير على كلٍ من العظام (زيادة الارتشاف لتحرير الكلس والفوسفور)، والكلية (لتصنيع الشكل الفعال من الفيتامين D وزيادة عود امتصاص الكلس وإنقاص امتصاص الفوسفات وزيادة طرحها بالبول)، والأمعاء الدقيقة [1] (عبر الفيتامين D لزيادة امتصاص الكلس والفوسفور في مستواها) وبالتالي ستكون المحصلة تعويض نقص الكلس الحاصل في المصل[2].

★ يتواجد هذا المستقبل في: 👍 الخلايا جارات الدرق.

✌ خلايا الأنابيب الكلوية، وأنسجة أخرى.

الفعالية الحيوية للـ PTH

في العظام:

★ يؤدي ↑ لزيادة فعالية تقويض (ارتشاف) العظم، وبالتالي زيادة تحرير الكلس والفوسفات إلى الدم.

ملاحظة: يزيد الـ PTH ارتشاف العظم بطريقة غير مباشرة حيث يحرض البانيات وعندما يزداد عملها تتحرض الكاسرات للحفاظ على التوازن الدائم بينهما.

★ تتحدد نتيجة عمل هذا الهرمون النهائية (بناء أم ارتشاف) حسب تواتر إفرازه، حيث أن:

✓ إفرازه بشكل نبضي هو الذي يحرض بانيات العظم[3].

1 لا ننس أن PTH لا يؤثر على الأمعاء بدون الشكل الفعال للـ Vit D.

2 إذا ارتفع أكثر من الحد الطبيعي سيثبط الـ PTH.

3 يستخدم في علاج الوهن العظمي.

✓ أما إعطاؤه بشكل مستمر فإنه سوف يؤدي لتحريض ارتشاف العظم لذلك يحرر P, Ca للدم (وهي إحدى طرق رفع Ca الدم)، وهذه هي الآلية الغالبة في فرط نشاط الدريقات.

في الكلية:

★ ↑يزيد من عود امتصاص الكالسيوم.

★ ↓ينقص من عود امتصاص الفوسفات وبالتالي يزيد من الكلس وينقص من الفوسفور في المصل.

★ ↑يزيد من تحويل الفيتامين D إلى شكله الفعّال.

في الأمعاء:

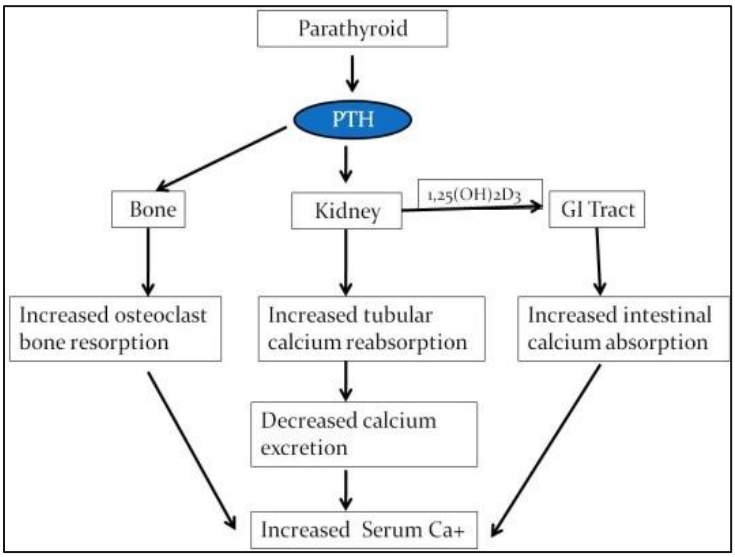
★ دوره غير مباشر فهو يحتاج وسيط (فيتامين D) لعدم وجود مستقبلات له في الأمعاء بينما يؤثر مباشرة على العظم والكلية.

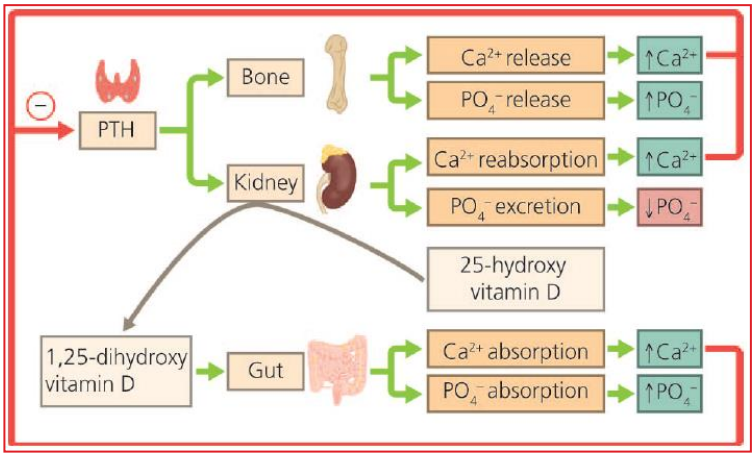
★ يزيد الـ PTH امتصاص **<u>الكالسيوم والفوسفور</u>** من الأمعاء عن طريق زيادة Vit D الفعال (1 – 25).

ركّز معنا ☺ :

- في الأمعاء والعظم يعمل ال PTH على زيادة الكلس والفوسفور في البلازما، أما في الكلية يؤدي إلى رفع كلس الدم (حيث ينقص طرحه من البول) ويخفض فوسفور الدم (يزيد طرحه بالبول).
- تأثير الـ PTHمباشر على العظم والكلية، وغير مباشر على الأمعاء.
- نقص الكالسيوم يحرض ارتفاع ال PTH والعكس صحيح.
- إنّ المغنيزيوم ضمن مجاله الطبيعي ضروري لاصطناع الـ PTH, أما إذا كان خارج هذا المجال <u>زيادة أو نقصاناً</u> فهو <u>يثبّط</u> الـ PTH.
- النتيجة: PTH ↑ ⇐ Ca ↑ و P ↓ [4] ، PTH ↓ ⇐ Ca ↓ و P ↑
  فيتامين D ↑ ⇐ Ca ↑ و P معاً ، فيتامين D ↓ ⇐ Ca ↓ و P معاً

ملخص يوضح تأثير الـ PTH:





[4] فعلى الرغم من زيادته نتيجة الارتشاف العظمي وامتصاصه بالأمعاء يكون لنقص عود الامتصاص في الكلية تأثير أكبر من كلا الآليتين والنتيجة النهائية انخفاض فوسفات المصل.

توازن الكالسيوم في الجسم

- الكالسيوم شاردة ضرورية لاستتباب العضوية والمسؤول عن ذلك هو الـ PTH والفيتامين D.
- يعتبر العنصر المعدني الرئيس في الهيكل العظمي، له دور في تخثّر الدم، والتنبيه داخل الخلايا.
- تعمل كمرسال أولي وثانوي.
- ضرورية للتقلص العضلي والنقل العصبي.
- عند نقص هذه الشاردة يصاب المريض بالتكزّز والاضطرابات العصبية.
- يعوّض نقص الكلس بالتسريب الوريدي التدريجي مع المراقبة[5].

لاحظ أن وظائف الكالسيوم دقيقة جداً وحساسة ولا تتحمل التأرجح

ملاحظة هامة:

عندما نأخذ عيار الكلس في المصل فإن الرقم الناتج لا يعكس وضع الكلس في الجسم، لأن معظمه مخزن في الهيكل العظمي، فقد تكون قيمة كلس الدم المعاير طبيعية ولكن ذلك نتيجة لارتشاف العظم واستهلاكه.

Normal Calcium Homeostasis

- تقريباً ما نتناوله من الكالسيوم بالغذاء وما يطرح من الجسم متساويين.

مثال: لو تناولنا 1000 ملغ سيطرح 800 ملغ وستمتص الأمعاء 200 ملغ، ينتقل بعدها الكلس إلى السائل الخارج الخلوي ومنه إلى العظام وبالنهاية ستقوم الكلية بطرح 200 ملغ بعد أن يكون الجسم قد نظّم مستوى الكلس، فيكون ناتج الإطراح الكلي 1000 ملغ.

- **العوامل المؤثرة على مستويات الكالسيوم في الجسم:** الكالسيتونين وفيتامين د والPTH.
- من الممكن في حالات الاسعاف اعطاء الكالسيوم تسريباً وريدياً، وذلك بعكس البوتاسيوم.
- عند أخذ وارد كلسي يعادل 1000 ملغ: يمتص منه تقريباً 400 ملغ إلى البلازما والسائل خارج الخلوي، ويطرح الباقي (600 ملغ) يضاف إليها 200 ملغ تطرح مع عصارة البنكرياس والمفرزات الصفراوية وتوسف الخلايا ⇐ فيكون إجمالي المطروح مع البراز 800 ملغ.
- يحصل تبادل يومي بين العظام والبلازما أي تثبيت وارتشاف، بواسطة بانيات وكاسرات العظم بمقدار 500 ملغ/اليوم[6].

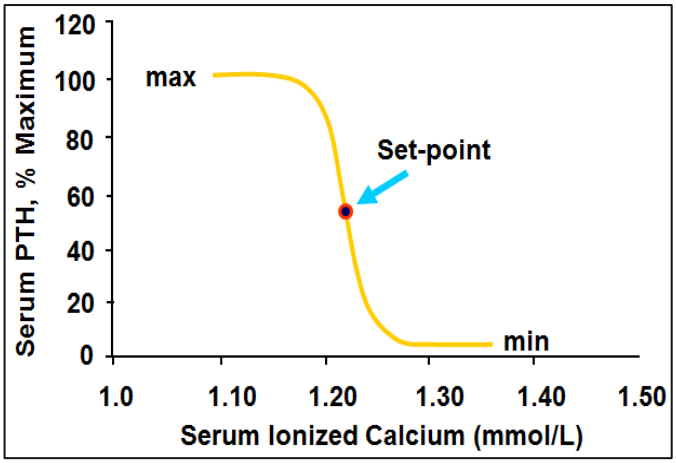
5 الفرق بين تعويض الكالسيوم والبوتاسيوم أن كلاهما يحتاج مراقبة يختلفان بأن البوتاسيوم يحتاج لتمديد لأنه مخرش عدا عن كون الجرعة العالية قاتلة ولا يعطى مباشرة بالسيرنغ أما الكالسيوم يمكن إعطاءه لمريض متكزز بالسرينغ مع مراقبة النبض.

6 طبعاً هذا الكلام ينطبق على الأعمار الأصغر من 40 سنة، أما بعد عمر الـ 40 سنة فتصبح الكميات المرتشفة أكبر قليلاً من الكميات الداخلة وبالتالي يحدث انخفاض تدريجي بالكثافة العظمية.

- توجد كمية صغيرة تقدر بـ 1٪ يتم تبادلها بين البلازما والوسط داخل الخلوي وهذا التبادل اليومي هام جداً لوجود العديد من التفاعلات الحيوية داخل الخلوية المعتمدة على الكالسيوم.
- تفلتر الكلية حوالي 10 غ من الكلس يومياً لكن يعاد امتصاص 98٪ أي حوالي 9800 ملغ منها، بالتالي المطروح عن طريق البول هو 200 مع 7 .

وبالمحصلة فإن: الوارد من الكالسيوم (1 غ) = الصادر منه (800 ملغ في البراز + 200 ملغ في البول)

للتوضيح نلاحظ على الشكل:



- حول النقطة set-point[8] أي ازدياد أو نقص بمستوى الكلس سيحرض الـPTH المسؤولة عن الاستتباب وبشكل فوري، كلما ازداد الكالسيوم المشرد **ينقص** الـ PTH، وبالعكس إذا كان الكلس منخفضا (كما في حالة حقن السيترات) فنلاحظ **ارتفاع** الـ PTH.

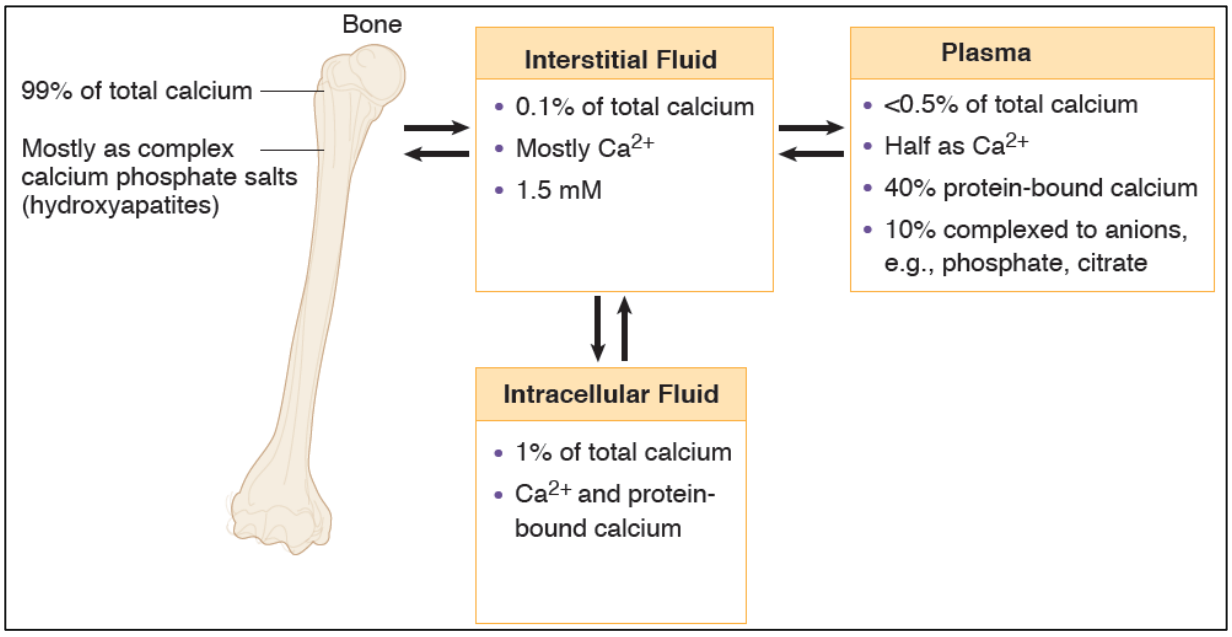
عند معايرة الكلس في المخبر نفسه يجب ألّا نقبل باختلاف النتائج عند الشخص الواحد في مرتين متتاليين عن 0.1ملغ/دل، مع الإشارة لكون تحليل الكلس دقيق جداً.

(CaSR) the calcium sensing receptor

- هي الآلية التي تستجيب من خلالها خلايا جارات الدرق لتحافظ على الاستتباب عند تغير تركيز الكالسيوم.
- يحتوي جسم الإنسان بشكل وسطي حوالي 1000 غ من الكلس، يخزن **99٪ منها في العظم بشكل هيدروكسي الأباتيت**، وما تبقى ينقسم ما بين **النسيج الرخو والحيز خارج الخلوي**.
- **توزع الكالسيوم في البلازما:** يرتبط 50-60٪ من الكالسيوم مع بروتينات البلازما أو بشكل مركب مع الستيرات والفوسفات، وما تبقى وهو الكلس الحر أو المؤين.
- **الكلس الحر أو المؤين:** له الدور الفيزيولوجي وهو الشكل الفعّال الذي يدخل الخلية، وهو المسؤول عن الأعراض الحاصلة في حال نقص أو زيادة الكالسيوم لأنه يلعب دوراً هاماً في استقطاب وزوال استقطاب الغشاء الخلوي.

7 هذه الأرقام تقريبية.

8 set-point at which PTH values are midway between the maximum and minimum PTH levels achieved.



تركيز الكالسيوم الطبيعي في البلازما 8.5 – 10.5 ملغ/دل

- إن تركيز الكالسيوم في الدم ينظم بوساطة الـ PTH (التغيرات السريعة) وفيتامين D (التغيرات الطويلة).
- ويقوم الـ PTH وفيتامين D بتنظيم مستوى الكلس الحر وإبقائه ضمن الحدود الطبيعية بحيث لا يزيد مقدار الاختلاف عن 1 ملغ.
- عند نقص الوارد من الكلس أو نقص امتصاصه تنقص نسبة الكلس المطروحة في البول، ويزداد إفراز الـ PTH الذي يؤثر في العظام فيحرر الكلس ويزيد عود الامتصاص في الكلية، ويحرّض إنتاج 25.1 هيدروكسي فيتامين D3 الذي يزيد امتصاص الكلس من الأمعاء. (بدنا كلس بأي طريقة ^_^).
- عند فرط تناول الكالسيوم ينقص امتصاصه من خلال نقص الفيتامين D، أو زيادة امتصاص الكلس تؤدي إلى زيادة الطرح من خلال النقص في PTH وبذلك تتم حماية مستوى الكلس المتشرد الحر.

الفيتامين D

- يتحول فيتامين D3 في الكبد إلى 25 هيدروكسي فيتامين D3.
- يتحول في الكليتين إلى 1، 25 هيدروكسي فيتامين D3، ويعد هرموناً مصدره لب الكلية.
- يقوم بمؤازرة عمل ال PTH على العظام، كما يزيد امتصاص Ca & P من الأمعاء الدقيقة.

الكالسيتونين

- يفرز من الخلايا جانب الجريبية بالدرق وهو عديد ببتيد مؤلف من 32 حمض أميني.
- يعمل أسرع من الـ PTH لكن بعكسه وبالتالي يخفض مستوى Ca المصل ويزيد من الطرح الكلوي للكلس، تأثيره يتم بتحريض الأدنيل سيكلاز في غشاء الخلايا المستقبلة بالكلية والعظم.
- ينقص الكالسيتونين إفراز حمض كلور الماء والفوسفور بالبول.

نقص كلس الدم

- يتطور نقص كلس الدم عندما:
  - ينخفض مستوى هرمون جارات الدرق.
  - أو ينقص فيتامين د.
  - أو عندما تفقد الأنسجة الهدفية الاستجابة لهذين الهرمونين.
- **يتأثر مستوى الكلس بألبومين الدم** ولذلك يفضل معايرة مستوى الكلس الحر(المشرد) في حال اضطراب الألبومين أو التوازن الحمضي، ولتصحيح النتيجة يضاف 0.8 ملغ للمستوى المقيس عن كل نقص 1 غ ألبومين أقل من المستوى الطبيعي (4 غ/دل).

تذكر المعادلة: الكالسيوم المصحح = الكالسيوم المقيس + (0.8 × [4 – الألبومين])

أعراض وعلامات نقص كالسيوم الدم الحاد

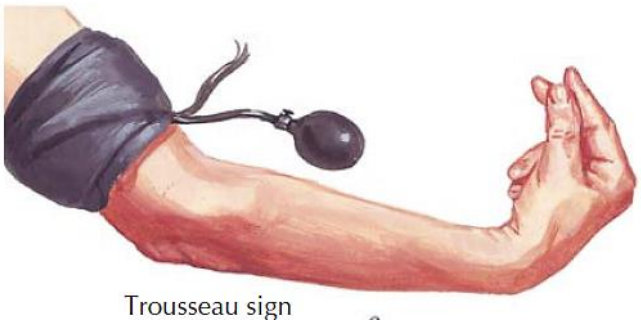
1. زيادة الاستثارة العصبية العضلية:

- التكزز هو العرض السريري الوصفي لنقص كلس الدم، ويتظاهر عادة بتشنج عضلي نجده بالعلامات التالية:
- **علامة شفوستيك:** عند النقر الخفيف الميكانيكي على العصب الوجهي أمام الغدة النكفية يتحرض تقلص العضلات الوجهية في زاوية الفم وفي الوجنتين بشدة في الجهة الموافقة.

Remember: Chvosteck = Cheek

علماً أن هذه العلامة غير نوعية لنقص الكلس وقد تظهر عند 10٪ من الأشخاص الطبيعيين

- **علامة تروسو (يد المولد):** ننفخ كم جهاز الضغط حتى يصبح الضغط في الكم أعلى بـ 20 مم زئبقي من الضغط الانقباضي للمريض وننتظر 3 دقائق فتأخذ اليد شكلاً متشنجاً يسمى يد المولد بعد ضغط العصب، وهي علامة **نوعية** لنقص الكلس.


Trousseau sign

وفي الحالات الشديدة من نقص الكلس يحدث التشنج تلقائياً وبدون تحريض، وقد يصل إلى حد الاختلاجات، فيظن الطبيب أن الحالة صرع ويعالج المريض على هذا الأساس.

2. أما باقي الأعراض فتشمل:

1) خدر، تنميل حول الفم ورؤوس الأطراف، (نقص كلس متوسط).
2) تبدلات عاطفية، معص عضلي، قلق، نعاس (نقص كلس شديد).
3) تشنج مري، تشنج قصبات، تشنج حنجري. (لذلك لا بد من وجود أدوات التنبيب أثناء نوبة التكزز)
4) أعراض قلبية (في حالة النقص الشديد للكلس) لا نظميات قلبية (تطاول المسافة QT)، نقص القلوصية القلبية (نادرة)
5) أعراض أخرى: **وذمة حليمة العصب البصري** مع أو بدون ارتفاع الضغط داخل القحف.
6) في حال ↓نقص الكلس مع ↑فرط فوسفات: قد يظهر **الساد العيني**، و**تكلس النوى القاعدية**.

أسباب نقص الكالسيوم

1. قصور جارات الدرق:

1. جراحي/ بعد تشعيع العنق.
2. مجهول السبب/ مناعي ذاتي.
3. عائلي/ خلقي.
4. متلازمة دي جورج.
5. خلل في المعادن (حديد، نحاس، ألمنيوم).
6. الأمراض الارتشاحية (ويلسون، تالاسيميا، الصباغ الدموي).
7. وظيفي (نقص المغنزيوم عند الكحوليين بالخاصة).

2. المقاومة لعمل PTH:

1) قصور جارات الدرق الكاذب.
2) القصور الكلوي (نقص فيتامين د، وفرط فوسفات).
3) **الأدوية** (Plicamycin, Calcitonin, Bisphosphonates).

3. تزويد أو تأثير غير طبيعي لفيتامين D:

1- نقص فيتامين D (تغذوي، سوء امتصاص).
2- سوء استقلاب فيتامين D (تشمع كبد/نقص ألبومين، قصور كلوي، المعالجة بمضادات الاختلاج).
3- الرخد الوراثي المعتمد على فيتامين D نمط 1: حيث لا يوجد إنتاج 25-OH-vitamin D في الكلية بسبب عوز أنزيم alpha- hydroxylase 1 الذي يحول الفيتامين D إلى شكله الفعال.

4. المقاومة لعمل فيتامين D (1,25(OH)2D):

↙ الرخد الوراثي المعتمد على فيتامين D نمط 2: أي وجود مستقبلات فيتامين D معيبة (Defective Vitamin D Receptors "Defective DVR").

5. فرط فوسفات الدم:

- **الآلية**: يرتبط مع الكالسيوم ويترسبان معاً فينقص منه.
- **السبب**: تنخر عضلي إثر رض، انحلال ورمي سريع، زيادة امتصاص الفوسفات معوي وخارج معوي.

6. التهاب بنكرياس حاد.

7. نقل كميات كبيرة من الدم (حاوية السيترات).

8. تمعدن هيكلي مفرط سريع:

- متلازمة العظم الجائع، نقائل عظمية بانية.

9. القلاء:

- **الآلية**: يخفض مستوى الكلس الحر (المشرد) لأنه يزيد ارتباطه بالألبومين.
- **السبب**: فرط التهوية، نقص البوتاسيوم، تناول القلويات.

سندرس من أسباب نقص الكالسيوم: قصور جارات الدرق، ونقص الفيتامين د

قصور جارات الدرق

الأسباب

A. السبب الأهم لقصور جارات الدرق هو **تخربها نتيجة العمل الجراحي على الدرق أو الحنجرة**.

B. وتشمل الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً:

- التشعيع الخارجي.
- داء ويلسون.
- أسباب أساسية مناعية.
- الارتشاح بنقائل ورمية أو الحديد (هيموكروماتوز).
- أسباب عائلية تكشف في الطفولة أو الشباب.

1) قصور جارات الدرق المناعي:

- يظهر عند الأقارب.
- يحدث نتيجة **تحول غير نشيط** (طفرة مثبطة) في مورثة PTH، أو **تحول نشيط** (طفرة مفعلة) لمورثة مستقبلات الكلس الحساسة (تحسس كاذب للكالسيوم على أنه مرتفع).
- قد يكون **جزءاً من متلازمة الأمراض المناعية المتعددة** مشاركاً لقصور الكظر البدئي والسكري وقصور الدرق وفقر الدم الخبيث والتهاب الكبد المزمن وسوء الامتصاص والقصور التناسلي والفطريات.

2) متلازمة دي جورج:

- **غياب خلقي** لجارات الدرق مع غياب التيموس بسبب سوء تطور الجيوب الغلصمية الثالث والرابع.

3) تبدل مستوى المغنيزيوم:

- **ارتفاع مستوى المغنيزيوم:** يثبط إفراز وفعالية PTH (الانسمام بالمغنيزيوم حالة غير اعتيادية عند المرضى غير المصابين بقصور الكلية وينتج عن فرط المعالجة بأملاح المغنيزيوم).
- **الانخفاض الشديد بمستوى المغنيزيوم:** قد يؤدي إلى نقص كلس الدم عن طريق التداخل القابل للعكس مع إفراز الغدد جارات الدرق أو تجاوب الأنسجة الهدفية للهرمون.

4) قصور جارات الدرق الكاذب PHP:

- حالة نادرة، يكون لدى المريض بعض او كل المظاهر المخبرية لقصور جارات الدرق مع وجود مستوى مرتفع أو طبيعي لهرمون PTH.
- تنجم عن وجود مقاومة لهرمون الـ PTH على مستوى الكلية والعظام، أي أن PTH يكون مرتفع، تسبب المقاومة له على مستوى الكلية خللاً في قدرتها على طرح الفوسفات وإعادة امتصاص الكالسيوم.

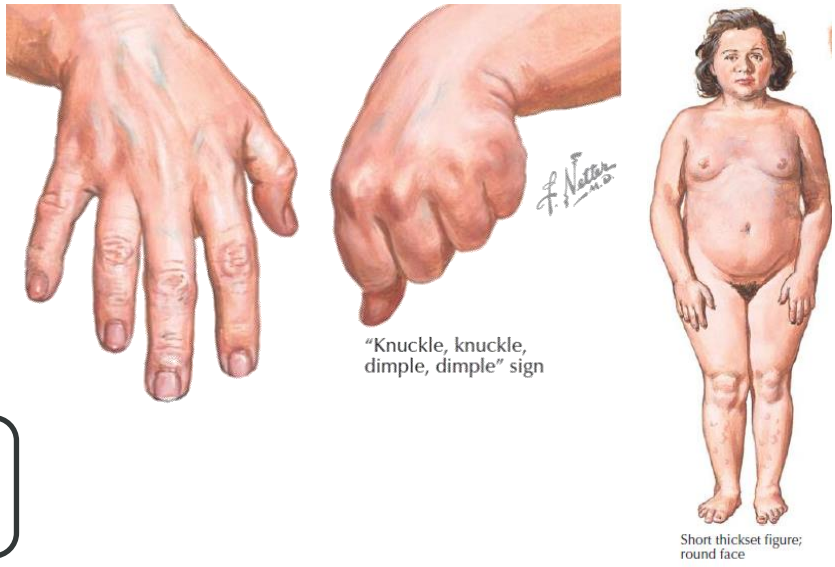
الآلية المرضية:

- في الحالة الطبيعية: PTH + Receptor يؤدي لتفعيل G Protein وبالتالي تفعيل cAMP بالخلايا الهدفية.
- أما في قصور جارات الدرق الكاذب فيكون الخلل في إحدى المراحل السابقة، وله 3 أنماط:

1. في النمط الأول / PHP type I:

- يكون العيب في الجين المشفر لتحت الوحدة ألفا للبروتين G.
- يتظاهر النمط I **بالصورة الكلاسيكية وهي متلازمة التشوهات الهيكلية**، وتتظاهر بـ:
  - قصر قامة، بدانة، وجه مدور، تكلسات الأنسجة الرخوة.
  - قصر المشط الرابع أو الخامس (لا يشاهد نتوء عظمي عند قبض اليد "شاهد الصورة").
  - لا يكون التكزز شديداً ويندر حدوث الساد.

لاحظ قصر السلامية الرابعة والخامسة على الصورة الأمامية الخلفية والجانبية



2. في النمط الثاني PHP type II:

- تغيب الشذوذات الهيكلية.

3. قصور جارات الدرق الكاذب الكاذب Pseudo-PHP:

- يتميز بشكله الظاهري المماثل لقصور جارات الدرق الكاذب، ولكن تغيب التغيرات الكيميائية الحيوية فيه (الكالسيوم والفوسفور طبيعيان)[9].

الآلية المرضية لقصور جارات الدرق

إن غياب هرمون جارات الدرق سيؤدي إلى ما يلي:

- **في الأمعاء:** ينقص امتصاص الكالسيوم والفوسفور مما يؤدي **لنقصها في الدوران**.
- **على مستوى العظم:** (الذي يعتبر خزاناً لـ Ca وP) يحدث نقص بالارتشاف العظمي ويحافظ العظم على كثافته المعدنية، حيث أن كاسرات العظم تعمل بشكل ضعيف جداً بسبب التحريض الناقص (لأنها تتحرض بالـ PTH) بينما تكون بانيات العظم (وبالتالي الفوسفاتاز القلوية طبيعية).
- **على مستوى الأنابيب الكلوية:** ينقص عود امتصاص Ca ويزداد عود امتصاص P.

وبالتالي النتيجة النهائية تكون **زيادة فوسفور الدم ونقص الكالسيوم** وتلك هي العلامة الفارقة لقصور جارات الدرق هام.

نقص الكالسيوم بسبب نقص فيتامين د

الأسباب:

1) قصور غذائي، سوء الامتصاص (داء زلاقي، التهاب بنكرياس).
2) نقص تشكله في الجلد: بسبب نقص التعرض للشمس.
3) خلل في تنشيط 1،25 هيدروكسي فيتامين د بالكبد أو الكلية (قصور كلوي).[10]
4) المعالجة المديدة بالفينيتوئين أو البابيتورات: تساعد على الهدم الكبدي للفيتامين د.

النتيجة:

نقص الامتصاص المعوي للكلس + نقص تحريك الكلس من الهيكل العظمي.

لا يكون نقص الكلس شديداً، حيث يتطور لدى المريض فرط نشاط جارات درق ثانوي.

الاستقصاءات:

- نقص الفيتامين د.
- ارتفاع PTH.
- نقص الكلس والفوسفات.
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية.

قد يؤدي نقص الكلس والفوسفات إلى تلين العظام أو الكساح.

[9] يعني لقيت الكلس طبيعي وفي أعراض قصور جارات درق فهون Pseudo – PHP.
[10] القصور الكلوي هام كسبب لنقص الكالسيوم، لأنه يظهر منذ المراحل الباكرة للقصور الكلوي (كابلان).

الحثل العظمي الكلوي: نقص تفعيل الفيتامين د في الكلية بسبب القصور الكلوي ← نقص فيتامين د ونقص الكالسيوم ← فرط نشاط جارات درق ثانوي.

جدول هام

يلخص الجدول الخارجي التالي أسباب نقص الكالسيوم مع مقارنة التحاليل المخبرية، للفهم.

	Ca الكلي	Ca الشاردي	الفوسفور	PTH	ملاحظات
نقص الألبومين	↓	Normal	Normal	Normal	المريض لا عرضي
القلاء تنفسي: فرط التهوية استقلابي: داء كون	Normal	↓	Normal	Normal or ↑	
عوز V.D أو مقاومته	↓	↓	↓	↑	
القصور الكلوي	↓	↓	↑	↑	نقص في تصنيعه a1 هيدروكسيلاز
قصور جارات الدرق	↓	↓	↑	↓	
قصور جارات الدرق الكاذب	↓	↓	↑	↑	
التهاب بنكرياس حاد	↓	↓	Normal or ↑	↑	ترتبط الحموض مع الكلس
نقص Mg الدم	↓	↓	Variable	↓	عند الكحوليين والمعالجين كيميائياً يجب إعطاء الMg

تدبير نقص الكلس

نقص الكلس الحاد:

- إعطاء الكالسيوم **وريدياً وببطء**، حيث تختفي الأعراض بسرعة بعد إعطاء أمبول واحد.
- يعطى بعد ذلك **غلوكونات الكالسيوم** بالتسريب الوريدي حتى تختفي أعراض التكزز ويعود مستوى الكالسيوم إلى طبيعته.
- يمكن إعطاء كلوريد الكالسيوم بالطريق الوريدي المركزي.
- تقاس مستويات الكالسيوم كل 4 - 6 ساعات، للتأكد من المحافظة على الكالسيوم بحدود 8,5 - 9,5 ملغ/دل, وإذا كان الألبومين منخفضاً يجب مراقبة الكالسيوم المتشرد.
- يجب مراقبة المرضى الذين لديهم اضطرابات نظم أو الموضوعين على الديجوكسين بالـ ECG أثناء تسريب الكالسيوم (لأنه يعزز سمية الديجيتال).
- بعد ذلك يعطى الكلس والفيتامين د **فموياً** إذا كانت الحالة السريرية تستدعي ذلك.

هام: لا يعطى الكالسيوم وريدياً إلا في حال حدوث تكزز عضلي عرضي

ملاحظات علاجية

- مريض بحالة تكزز يعطى Ca وريدي مثل كلوريد الكالسيوم 10% , غلوكونات الكالسيوم.
- تقريبا 200 ملغ من عنصر الكالسيوم يمكن أن تعطى خلال بضعة دقائق.
- لابد من مراقبة المريض لتحري وجود صرير بسبب تشنج حنجرة أو انسداد طرق هوائية.
- عند الضرورة نبدأ بإعطاء الكالسيوم حقنا بجرعة 400-1000 ملغ/ 24 سا ريثما تبدأ المعالجة الفموية بإعطاء النتائج.
- الكالسيوم الوريدي يفضل إعطاؤه بالأوردة الكبيرة أو بالقثاطر الوريدية المركزية.

نقص الكلس الغذائي:

- يعطى الفيتامين د الموجد ضمن الأدوية الحاوية على الفيتامينات.
- أما النقص الشديد فيعالج بجرعات كبيرة من فيتامين د.

قصور جارات الدرق المزمن:

يحتاج قصور جارات الدرق المزمن إلى معالجة فموية بالكلس، مع الفيتامين د أو مشتقاته:

1. كالإرغوكالسيفرول الذي يمكن استعماله لعدة سنوات (الجرعة 25 – 150 ألف وحدة/ يوم).
2. الدي هيدروتاكيسترول أسرع تأثيراً وأكثر فعالية (الجرعة 0.125–1 ملغ) ولكنه أكثر كلفة.
3. المستقلب الفعال للفيتامين د سريع ولكنه مرتفع الثمن (الجرعة 1–4 ميكروغرام / يوم).

تفاصيل العلاج بالفيتامين D والكالسيوم:

1) نعطي 50 ألف وحدة أسبوعياً لمدة 6-8 أسابيع.
2) بعدها تبدأ بإعطاء 10 آلاف وحدة أسبوعياً.
3) نتوقف عن إعطاء فيتامين D عند مستوى 50 ويجب ألا يتجاوزه.
4) الكالسيوم يعطى بمقدار 1000 ملغ يومياً.

نقص الفوسفات

- يشاهد نقص فوسفات الدم المعتدل (1 – 2.5 ملغ) بكثرة في مرضى المشافي، لكن الأعراض والعلامات لا تظهر إلا إذا تدنى مستوى الفوسفات **تحت 1 ملغ.**
- كما يحدث نقص فوسفات الدم عند **مدمني الكحول** بسبب نقص التغذية والإقياء وزيادة طرح الفوسفات بالبول.
- لا يشير نقص فوسفات الدم إلى نفاذ كامل فوسفات الجسم، حيث أن 1٪ فقط من فوسفات الجسم موجود في السائل خارج الخلوي.
- قد يشكو المريض من أعراض نقص مهم في الفوسفات رغم المستوى الطبيعي لفوسفات المصل، وينتج نقص الفوسفات عن نقص امتصاص الفوسفور من السائل خارج الخلوي إلى الحيز داخل الخلوي، وتساعد **معايرة فوسفات البول** على التمييز بين هذه الأشكال.
- ينتج نقص الفوسفات **المزمن** عن خلل في **عودة امتصاص** الفوسفات من الأنابيب الدانية كما في متلازمة فانكوني.

الأعراض السريرية لنفاد الفوسفات:

- التعب والألم العضلي.
- قصور قلب احتقاني.
- انحلال عضلي.

أعراض نقص الفوسفات الشديد:

- اعتلال دماغي استقلابي.
- خلل كلوي.
- قد يؤدي لخلل وظيفي في الكريات الحمراء ونادراً الانحلال وقصور وظيفة الكريات الحمر وقصر عمر الصفيحات.

نقص الفوسفات المزمن:

- قد يؤدي إلى الكساح أو تلين العظام، ويظهر الشكل السريري والشعاعي مشابه لنقص الكلس والفيتامين د.

التدبير:

- يفضل أن يعطى المرضى الذين ينخفض لديهم الفوسفور عن 2 ملغ؛ العلاج بمركبات الفوسفات (عن طريق الفم أو الوريد).
- **الحالات الخفيفة:** يمكن إعطاؤها الحليب ومشتقات اللبن.

ينتهي هنا القسم الأول من المحاضرة، ونتابع معًا القسم الثاني ^_^

تصنيف أمراض جارات الدرق

	بدئي	ثانوي
فرط في إفراز الهرمون:	فرط نشاط جارات الدرق البدئي أسبابه: أدينوما الأشيع 80٪، فرط تنسج 20٪، أحياناً كارسينوما <1٪ فرط نشاط جارات الدرق الثالثي.	فرط نشاط جارات الدرق الثانوي (عادة بسبب انخفاض مستوى الكلس).
نقص في إفراز الهرمون:	جراحة (الأشيع)-مناعي ذاتي معزول أو تناذر - وراثة جسمية قاهرة.	
فرط حساسية الهرمون	-	
مقاومة للهرمون:	قصور جارات الدرق الكاذب – فرط كلس الدم العائلي منخفض كلس البول.	
أورام غير وظيفية:	كارسينوما جارات الدرق غير المتمايزة (غير مفرزة)	

أمراض العظام الاستقلابيّة

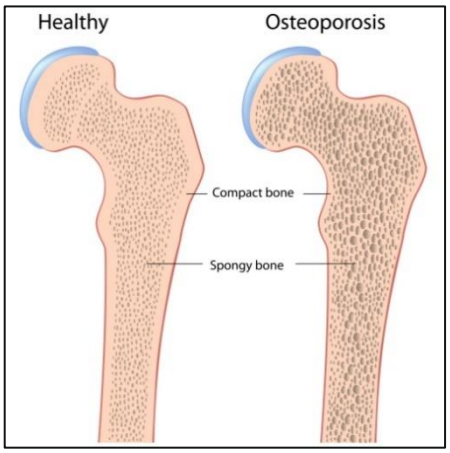
تتصف أمراض العظام الاستقلابية بنقص الكتلة العظمية osteopenia

- مع **تمعدن طبيعي** (ترقق عظام).
- أو مع **خلل بالتمعدن** (كساح عند الأطفال وتلين عظام عند الكبار).

أولاً: ترقق العظام (تخلخل العظام) Osteoporosis

- أكثر أمراض العظام شيوعاً حيث يتطور نقص في كتلة العظم بسبب عدم التوازن بين تركيب العظم وتخربه، بينما يكون العظم الباقي سليماً نسيجياً وكيميائياً، ولذلك لا نرى فرقاً واضحاً بين هيكل عظمي مترقق وآخر طبيعي.

تصنيف ترقق العظام:



بدئي (دون أمراض أخرى):

- بعد سن الضهي أو النمط الشيخوخي.
- أساسي (في منتصف العمر).
- شبابي (في سن 20 سنة).

ثانوي (مشارك لأمراض أخرى):

- داء كوشينغ، أمراض الكبد المزمنة، الداء السكري، سوء الامتصاص.
- الكحولية، نقص الحركة، المعالجة بالهيبارين، الحمل والإرضاع، القهم العصبي.
- متلازمة تورنر، سوء التكون العظمي الولادي osteogeuesis imperfect.

من أنماط ترقق العظام البدئي:

بعد سن الضهي:

- يتأثر به نحو 25٪ من النساء خاصة بعد مرور 10 – 15 سنة على انقطاع الطمث، بينما يصاب عدد قليل من الرجال بهذا النمط.
- يعتقد أن ارتشاف العظم يزداد مع نقص التأثير الواقي للهرمونات التناسلية على العظم فيفقد المرضى الحجب العظمية بشكل غير مناسب.
- مما يؤهب لحدوث انهدام أجسام فقرية خاصة بين الفقرة الظهرية السادسة وحتى القطنية الثالثة، كما تحدث كسور بالمعصم وارتشاف بالفك وزيادة في فقد الأسنان.

النمط الشيخوخي Senile:

- يصيب هذا الاعتلال **النساء والرجال بنسبة 2: 1** في السبعين من العمر أو أكثر.
- يكون فقدان كل من الحجب والقشر العظمي متوافقاً.
- يصاب المريض بكسر في عظام الحوض والفقرات، وتتميز كسور الفقرات بأنها من نمط **إسفيني wedge** مؤدية إلى تحدب ظهري سريع **dorsal kyphosis**.
- آلية حدوث الترقق الشيخي غير معروفة وتعوّل إحدى النظريات على ✌ نقص وظيفة الخلايا البانية للعظم، و ✌ نقص التركيب الكلوي لـ 1، 25 دي هيدروكسي فيتامين د ☜مما يؤدي لنقص الامتصاص المعوي للكلس وتطور فرط نشاط جارات درق ثانوي بسيط.
- يعد نمط الحياة الهادئ (قلة الحركة) عنصر خطورة كما في حالات التثبيت.
- وبالعكس يزيد النشاط الفيزيائي والتمارين الرياضية من تشكل العظم وتعيد العظم لما كان عليه.

التشخيص:

- فحوص الدم طبيعية، يظهر عند المرضى بيلة كلسية خفيفة.
- لاتكفي الأشعة العادية للتشخيص حيث لا تكشف ترقق العظام هام إلا بعد أن تكون خسرت 30٪من كثافتها.
- تفيد دراسة الكثافة العظمية باستخدام تقانة قياس الامتصاص الشعاعي ثنائي الطاقة في معرفة ما إذا كان فقدان الكتلة العظمية يهدد بالكسر.

دراسة الكثافة العظمية:

وهو إجراء غير غازٍ يساعد في تحديد الكثافة العظميّة BMD [11] باستخدام تقنيات مختلفة منها:

Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)

Quantitative Ultrasound (QUS)

Quantitative Computerized Tomography (QCT)

الاستطبابات:

1) نقص الأستروجين عند النّساء.
2) تبدّل الفقرات مع علامات شعاعيّة لنقص العظم.
3) مرضى فرط نشاط جارات درق اللاعرضي، وعندما نجد في هذه الحالة نقص كتلة عظميّة فإنّ ذلك يعد استطباباً للجراحة.
4) المعالجة الطّويلة بالسّتيروئيدات، هرمون الدّرق، مضادات الاختلاج.

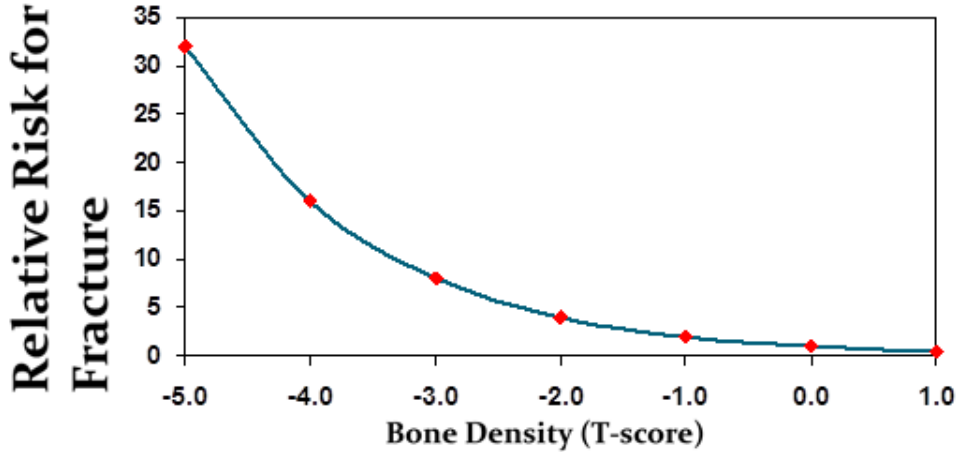
فهي تفيدنا بالنسبة لتخلخل العظام في:

❶ التشخيص ❷ المراقبة ❸ توقع خطر حدوث الكسور.

[11] Bone mineral denisty

أهمية قياس الكثافة العظميّة:

- تأتي أهمية الكثافة العظميّة من قدرتها على كشف تخلخل العظام **قبل الوصول إلى مرحلة الكسور**، وبالتّالي **العلاج المبكر** الذي يساهم بخفض خطر الكسور حتى 50٪.



يظهر المخطط العلاقة بين انخفاض الكثافة العظمية وزيادة خطر حدوث الكسور، حيث يتضاعف خطر الإصابة بالكسور مع كل انحراف معياري للقيمة T.

Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA):

- تعطي هذه التقنيات الكثير من المعلومات المفيدة في تقييم تخلخل العظام مما يساعد على وضع الخطة العلاجيّة، حيث تقوم بتحديد خطر الكسور بالإضافة إلى عوامل الخطورة للإصابة بالتخلخل.
- من مساوئها أنّها تعتمد بشكل كبير على **خبرة الفاحص**، وبالتالي دائماً يجب أن يتم الفحص بأيدٍ خبيرة.
- كما يجب أن تتم الفحوص المتتالية بنفس الجهاز، فقد تختلف القيم باختلاف الفاحص والجهاز.

T-score:

- تقيس الانحراف المعياري للكثافة العظميّة المقيسة مقارنةً بالكثافة العظمية لدى الشباب الأصحاء من نفس الجنس.
- تستخدم الـ T-score في التّشخيص عند السّيدات بعد سن الضّهي أو الرّجال فوق عمر الخمسين، لكننا لا نستخدمها لتشخيص التّخلخل عند السّيدات قبل سن الضّهي أو عند الرّجال تحت الخمسين عاماً.

يعرض الجدول القيم الطّبيعيّة والمرضيّة

World Health Organization Definition of Bone Mass-Dual-energy X-ray (DEXA)	
Normal bone mass	T score > -1
Low bone mass	T score -1 to -2.5
Osteoprosis	T score < -2.5
Established osteoprosis	T score < -2.5 and one or more osteoprotic fractures

Z-score:

- تقيس الانحراف المعياري للكثافة المقيسة مقارنة بالكثافة لدى أشخاص أصحاء من نفس العمر والجنس.
- تُستخدم لتحديد الكثافة العظميّة عند السّيدات السّليمات قبل سن الضّهي، وعند الرّجال تحت الخمسين عاماً.
- إذا كانت النتيجة - 2.0 أو أقل تكون تحت المجال المتوقع لهذا العمر.
- إذا كانت النتيجة أكثر من - 2.0 تكون ضمن المجال الطبيعي لهذا العمر.

بعد القيام بالكثافة العظمية والحصول على الـ T-score والـ Z-score، كيف نتابع الحالة سواء كان لدى المريضة تخلخل أم لا؟؟

إنّ متابعة الحالة تكون بقياس ما يعرف بالـ BMD[12].

أيّ إذا أجرينا كثافة عظمية، وبعد عام أجريناها مرة أخرى فإننا نعتمد على الـ BMD للمقارنة وليس القيم الأخرى.

لماذا أُجري الـ BMD؟

1) لمراقبة الاستجابة للعلاج من خلال إيجاد زيادة أو استقرار كثافة العظام.
2) لتقييم عدم الاستجابة للعلاج من خلال إيجاد فقدان كثافة العظام مما يشير إلى ضرورة إعادة تقييم العلاج والتقييم من أجل الأسباب الثانوية من هشاشة العظام.
3) لمتابعة المرضى الذين لا يعالجون لكنهم في خطر من فقدان العظام، وذلك لتحديد ما إذا كان بحاجة إلى علاج.

ما هي الفواصل الزمنية بين القياسات للـ BMD؟

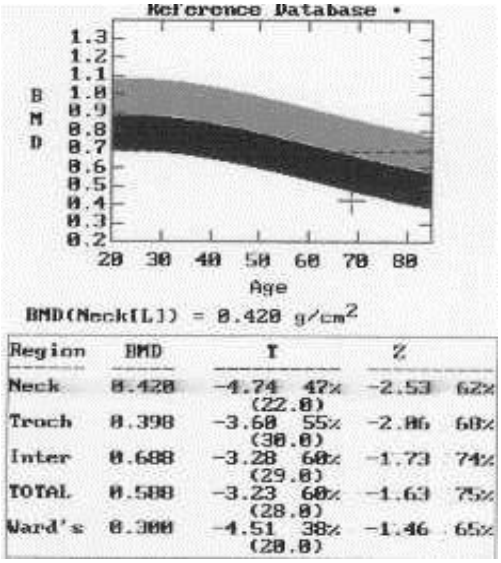
نعيد الاختبار عندما يكون التغير المتوقع لقيمة الـ BMD تساوي أو أكثر من LSC.

وينبغي تحديد فترات بين اختبار BMD وفقا للحالة السريرية لكل مريض.

بعد سنة واحدة بمن بدء أو تغيير العلاج.

ننتظر فترة أطول عندما نبدأ بالحصول على التأثير العلاجي.

ننتظر فترات أقصر إذا كان من المتوقّع الفقدان السريع للعظام.



Region	BMD	T		Z	
Neck	0.420	-4.74 (22.0)	47%	-2.53	62%
Troch	0.398	-3.60 (30.0)	55%	-2.06	68%
Inter	0.688	-3.28 (29.0)	60%	-1.73	74%
TOTAL	0.588	-3.23 (28.0)	60%	-1.63	75%
Ward's	0.300	-4.51 (28.0)	38%	-1.46	65%

(LSC) Least Significant Change

وهو يعكس الخطأ التقني من الفني والجهاز، ويستعمل للتأكد من الزيادة الحقيقية أو الانخفاض الحقيقي في كثافة العظام.

وإذا كان التغيير في كثافة المعادن بالعظام ويساوي أو يتجاوز LSC، فيعتبر تغيراً مهماً.

12 يقيس كمية العظم الموجودة في منطقة معينة.

التدبير:

يعد **إيقاف تطور** فقد العظم حجر الزاوية في العلاج.

تعويض الأستروجين:

- هو العلاج الأهم في الترقق **بعد سن الضهي**، حيث يخفف نسبة ارتشاف العظم ويخفف بذلك خطورة الكسور، ويثبط تقلب العظام وقد يزيد حجم الكتلة العظمية خلال السنوات الأولى من المعالجة بنسبة 2 – 4٪.
- تشير بعض الدراسات إلى أن **مشاركة الأستروجين مع البروجسترون** أشد تأثيراً على زيادة الكتلة العظمية، ويستحسن أن تستمر المعالجة لمدة طويلة (10 - 15 عام) مع مراقبة المريضة من الناحية النسائية (الرحم والثدي).
- تستفيد المريضات من **التاموكسيفين** وهو مضاد أستروجين وفي الوقت نفسه مضاد لترقق العظام.

الكالسيوم:

- يجب أن يتناول جميع المرضى المصابون بترقق عظام دون وجود بيلة كلسية ما يعادل 1000 ملغ/يومياً من الكلس و1500 ملغ/يوم للنساء بعد سن الإياس وبخاصة اللواتي لا يحصلن على أستروجين.

الكالسيتونين:

- يمكن استخدامه **للمعالجة**، لكن لم تثبت قدرته الوقائية، لكنه مفيد في حالة ترقق العظام الأساسي أو الناتج عن استخدام الستيروئيدات.

البيسفوسفونات، فلوريد الصوديوم.

الإلندرونات alendronate يزيد الكتلة العظمية ويخفض الكسور.

فيتامين د: 400 وحدة يومياً.

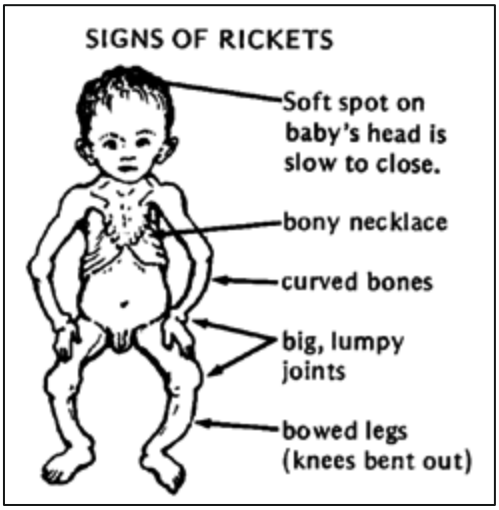
يجب معالجة السبب في ترقق العظم الثانوي كتخفيف جرعة الستيروئيدات وهرمون الدرق.

ثانياً: تلين العظام والكساح (الرخد)

يؤدي نقص الكلس أو الفوسفور إلى **نقص نسبة التمعدن** بالخلايا العظمية مما يسبب الرخد عند الأطفال أو تلين العظام عند الكبار.

الكساح (الرخد): يعبر عن خلل في تمعدن العظم **الآخذ بالنمو**، ويؤدي إلى تشوه الهيكل العظمي.

تلين العظام: لا يؤدي إلى تشوهات عظمية عند الكبار حيث أن نقص التمعدن يصيب **العظم الناضج**، بل يعانون من تعب عضلي وألم عظمي.



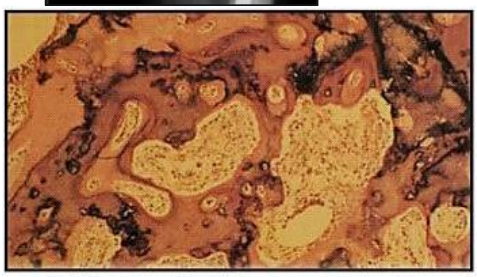
العلامات الشعاعية الأكثر شيوعا:

1) نقص الكثافة العظمية العامة.
2) أحياناً كسور كاذبة (خطوط ميلك-مان المشار لها بالسهم ☺) وخاصة على الجهة المقعرة للعظام الطويلة والأضلاع وعظم الترقوة وشعبة العانة.

التشخيص:

فحص نسيجي للخزعة العظمية في المناطق غير ناقصة التكلس.

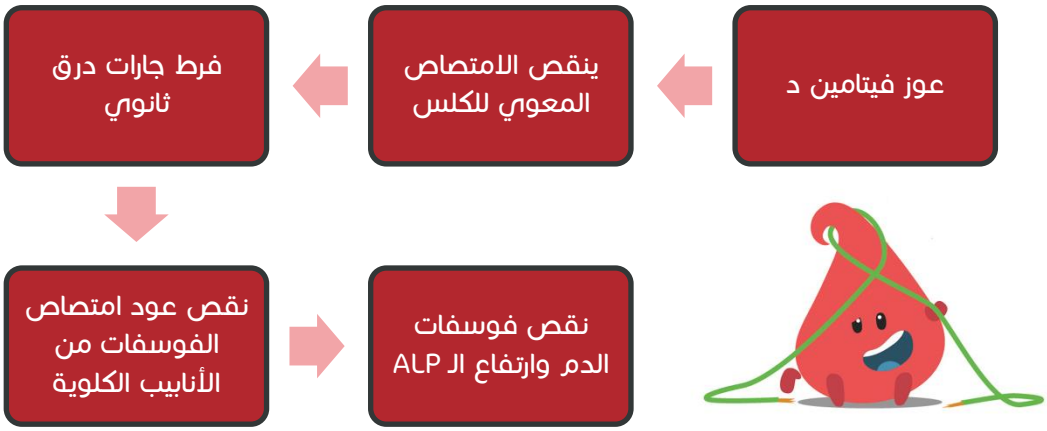
إذاً أهم نقطة للتمييز بين تلين العظم وتخلخل العظام هو الخزعة العظمية



Section of rachitic bone shows sparse, thin trabeculae surrounded by much uncalcified osteoid (osteoid seams) and cavities caused by increased resorption

أهم الأسباب:

1) نقص فيتامين د والكلس والفوسفات.
2) الخلل الاستقلابي الوراثي لتأثير فيتامين د والفوسفات.



ثالثاً: داء باجيت

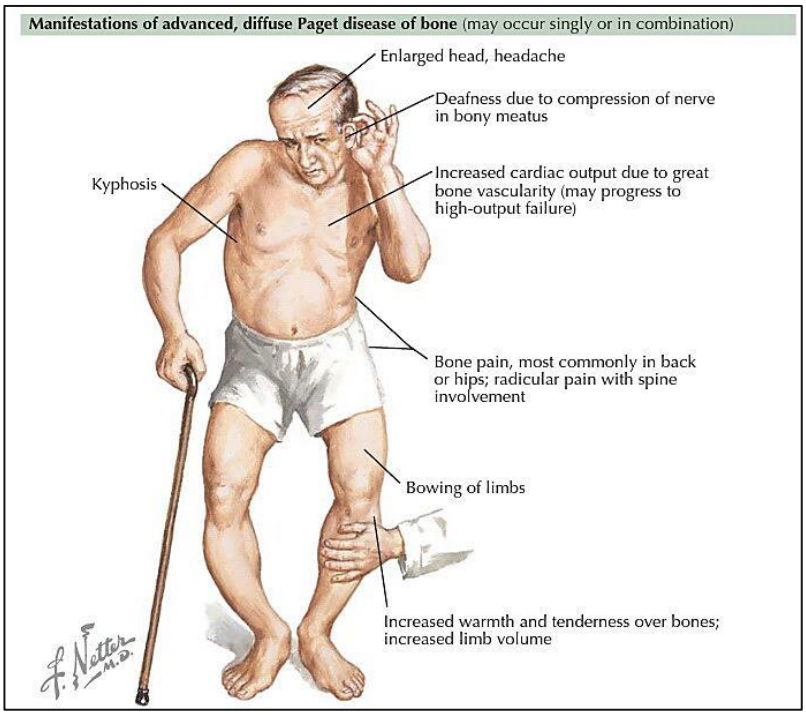
ينتج عن خلل وزيادة نشاط وظيفة الخلايا الكاسرة للعظم بسبب سوء تنظيم البنية المجهرية العظمية، ويؤدي إلى تشوه وزيادة التوعية ثم الكسور.

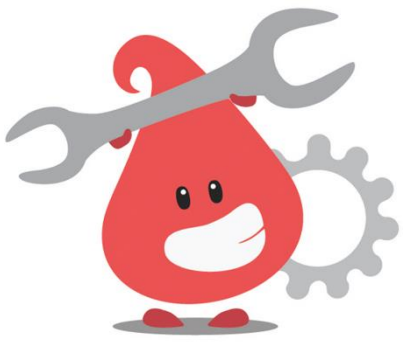
السبب:

- مجهول، قد يكون إنتان فيروسي بطيء في الخلايا الكاسرة للعظم، أو عائلي ناتج عن طفرة.
- يزداد فيه نشاط الكاسرات أكثر من 10 أضعاف، ولا يزداد نشاط البانيات بنفس النسبة، كما ترتفع فيه الفوسفاتاز القلوية.

الأعراض والعلامات:

- تتأثر بموقع الإصابة وامتدادها: أغلب المرضى لا عرضيين ويكشف المرض مصادفة أثناء التصوير الشعاعي لمرض آخر.
- قد يشكو القليل من المرضى من ألم موضع وتصلب بالمفصل.
- من الأعراض ألم الورك وأسفل الظهر والصداع والطنين وأحياناً الكسور.
- أهم الاختلاطات العصبية هو **فقدان السمع**، في الحالات المتطورة جداً قد يحدث شلل رباعي.
- قد يزداد النتاج القلبي نتيجة زيادة جريان الدم بالعظام ويساعد هذا الدوران المفرط على ظهور استرخاء القلب لدى المؤهبين من كبار السن.
- من العلامات **ضخامة القحف** مع بروز الجبهة والأوردة السطحية مع ضعف السمع (لاحظ الصورة)، كما يتطور الحداب **hyphosis** مؤدياً إلى قصر القامة، وتصبح العظام طويلة ملتوية، والجلد فوق الأماكن المصابة دافئاً.
- يصاب المسنون بداء باجيت أكثر مما يتم تشخيصه ويعتقد بأن 3٪ من البالغين قد يصابون، أما في العقد التاسع فيقدر المصابون ما بين 5 – 11٪.





التقييم:

- تعيين مكان الإصابة وامتدادها وشدة نشاطها.
- يمكن إجراء التقييم التشريحي بوساطة الأشعة العادية والومضان المشع حيث يمكن بهما تشخيص 85٪ من الإصابة العظمية وتفيد معايرة الهيدروكسي بروولين البولي في معرفة شدة النشاط المرضي ونسبة الامتصاص العظمي.
- بينما تشير معايرة الفوسفات القلوية والـ osteocalcin إلى نسبة التشكل العظمي الجديد، ويمكن استخدام هذه المعايرات لمعرفة الفائدة العلاجية.
- يكون مستوى الكلس والفوسفور طبيعياً وقد نجد بيلة كلسية وترتفع الفوسفاتاز القلوية.

التدبير:

الداء الخفيف: معالجة عرضية بالأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية.

استطبابات المعالجات الأخرى: الألم العظمي، الصمم، استرخاء القلب، التبدلات العظمية وخاصة عندما ترتفع الفوسفاتاز القلوية لـ 3 أضعاف الطبيعي.

الكالسيتونين: يثبط ارتشاف العظم.

البيسفوسفونات: تربط بلورات هيدروكسي الأباتيت لتخفيف تقلب العظم (لها نفس شدة تأثير الكالسيتونين).

الباميدرونات، الألندورنات: تستخدم بنجاح.

فرط كالسيوم الدم

هو زيادة وارد **<u>الكلس للسائل خارج الخلوي</u>** عما تستطيع الكلية أن تطرحه، ارتفاع مستوى كلس الدم فوق قيمته الطبيعية (أكثر من 10,5) ولكن لابد من الانتباه إلى تبدل بروتين الرابط للكلس، أو أي خطأ في طريقة أخذ الدم.

أسباب فرط كالسيوم الدم

1. فرط نشاط جارات الدرق **<u>البدئي</u>** وهو **<u>أشيع سبب على الإطلاق</u>**.
2. فرط الكلس بسبب خباثات: الرئة – الكولون – الثدي ... مع نقائل عظمية أو بدون، ورم نقوي عديد.
3. التسمم بالفيتامين د أو أحد مشتقاته أو الفيتامين أ.
4. فرط كلس الدم العائلي.
5. متلازمة حليب القلويات.
6. المدرات التيازيدية.
7. الأدواء الحبيبومية كالساركوئيد والتدرن.

8. أسباب أخرى:

- داء باجيت أو الكسور مع التثبيت المديد.
- الانسمام الدرقي[13].
- مرحلة الإدرار في القصور الكلوي الحاد.
- قصور الدرق.
- فرط كلس الدم عند الأطفال مجهول السبب.
- نقص القشرانيات السكرية (أديسون).

نبدأ بأهم وأشيع أسباب فرط الكالسيوم

أولاً: فرط نشاط جارات الدرق البدئي
Primary Hyperparathyroidism

- أهم سبب لفرط كلس الدم، يصيب الأشخاص بين العقدين الخامس والسابع.
- ينتج في **80-85٪** من الحالات عن ورم غدي وحيد (**أدينوما**): أي في جارة **واحدة** من الأربعة.
- في باقي الحالات يكون السبب فرط تنسج عقيدي يطال الغدد **الأربعة معاً** (إما معزول، أو جزء من MEN I أو MEN II).
- نسبة الحدوث: 800/1، وقد ازدادت النسبة مؤخراً بسبب القدرة على كشف الحالات غير العرضية.
- في أقل من 1٪ من الحالات يكون السبب **كارسينوما** جارات الدرق (نادر).
- يصيب **الإناث أكثر من الذكور** بنسبة الضعف، غالباً بعد سن اليأس.

الأعراض والعلامات

نصف الحالات يكون فيها **لا عرضي** وقد يقتصر فقط على ارتفاع مستوى كلس الدم.

A- أعراض ارتفاع الكالسيوم في الدم:

☆ **الجهاز العصبي:** وهن، نعاس، همود، تبدلات الوظيفة العقلية، بلاهة وسبات.

☆ **الجهاز الهضمي:** نقص حركية الأمعاء(إمساك) ويسبب أيضاً غثيان وإقياء وعسر هضم وقرحات هضمية.

☆ **الجهاز البولي:** بوال[14] وبيلة كلسية -حصيات كلوية من اوكزالات الكالسيوم, وقد تتدهور وظيفة الكلية ليحدث قصور حاد.

☆ **الجهاز القلبي الدوراني:** ارتفاع توتر شرياني، قصر وصلة QT, بطء قلب، قابلية للانسمام بالديجيتال.

☆ **الجملة العضلية العصبية:** تعب، اعتلال عضلات دانية، ضعف، نقص مقوية.

☆ **تكلسات انتقائية:** اعتلال قرنية شريطي، حكة.

☆ **الهيكل العظمي:** (الأعراض المتعلقة بتأثير PTH في العظام) والثلاثي المميز فيها ☞:

[13] زيادة الاستقلاب تؤدي لتنشيط الارتشاف العظمي.
[14] لأن فرط الكلس يفقد الأنابيب قدرتها على تمديد البول ويحدث بيلة تفهة.

1. التهاب العظم الليفي الكيسي osteitis fibrosa cystica:

- مظهره الوصفي هو الارتشاف **تحت السمحاق** لأمشاط اليدين والسلاميات والنهاية الجانبية لعظم الترقوة الذي نراه على الصورة الشعاعية، والذي يسبب **الألم** العظمي **والكسور** العفوية أو يقتصر على فقدان الكتلة العظمية شعاعياً.

2. مظهر الملح والفلفل أو مظهر العث "Moth-Eaten" في الجمجمة.

3. آفات كيسية حالة للعظم وهي ما تسمى بالبثعة "الأورام البنية " osteoclastoma (brown tumers)

- وهو ورم بني كاسر للعظم في الفك غالباً.

Figure 1. A: Facial asymmetry due to a brown tumor. B: Tumor extending to the palate. C: Coronal computed tomography demonstrating a tumor in the jaw bilaterally, D: Aspect of the face after parathyroidectomy.

وبشكل عام فقدان الكتلة العظمية osteopenia هو أكثر الموجودات الشعاعية لفرط نشاط جارات الدرق البدئي متوسط الشدة، ويضاف لها: زيادة حدوث النقرس والنقرس الكاذب.

B- الأعراض المتعلقة بفرط الكالسيوم في الدم والبول:

1. حصيات كلوية 20٪.
2. ارتفاع ضغط شرياني عند الكثير من المرضى.
3. اعتلال القرنية الشريطي (تكلس).
4. ضعف العضلات الدانية.
5. تبدل الأعصاب القحفية وخاصة المتعلقة باللسان وفقد حس الألم.

ملاحظات:

- حاليا مع تقدم وسائل التشخيص وكشف فرط النشاط باكراً أصبحنا نشخص نصف الحالات قبل الشكوى من الأعراض، بينما نجد قصة الحصيات الكلوية أو تكلس كلوي عند 20% فقط والاختلاطات العظمية 2%.
- الاختلاطات متعلقة بفرط كلس الدم وليس لها مدة زمنية محددة لحدوثه.
- من تأثير فرط الكلس على الكلية: بيلة تفهة كلوية المنشأ حيث فرط الكلس ينقص قدرة الكلية على التكثيف.
- إن فرط الكلس الشديد يقود إلى قصور كلوي حاد حيث يفاقم ذاته إذ أن زيادته تسبب نقص حجم الدم بعدة آليات (الإقياء المتكرر-زيادة طرحه عبر الكلية - يثبط إحساس العطش).

التشخيص

بشكل أساسي مخبري ثم شعاعي.

التحاليل المخبرية:

الكالسيوم والفوسفور:

- ارتفاع Ca++ في البلازما.
- انخفاض PO4 في البلازما (غالباً وليس دائماً).

هرمون PTH:

- عند 90٪ من المصابين: ارتفاع PTH، وهو يثبت التشخيص.
- عند 10٪ يكون مستوى الهرمون طبيعي رغم ارتفاع مستوى الكلس.

↙ ويمكن اعتبار الارتفاع **النسبي** لـ PTH معياراً **وصفياً** لفرط جارات الدرق.

ملاحظة: وجدت زيادة مستوى PTH عند عدد قليل ممن يتناولون الليثيوم أو المصابين بسرطان الرئة والمبيض.

الصور الشعاعية:

a. الصور الشعاعية البسيطة للعظام، وتظهر العلامات التي ذكرناها سابقاً.
b. تصوير طبقي محوري.
c. إيكو للعنق باليد الخبيرة.
d. ومضان بـ Technetium – 99 m sistamibi.
e. مرنان للعنق.

↙ حساسيتها معاً أكثر من 80%.

العلاج

أولا :الجراحة:

هي الخيار **العلاجي الأساسي**.

استطبابات الجراحة :

1) **كالسيوم المصل أعلى بـ 1ملغ من الحدود الطبيعية العليا** أي>11.5ملغ/دل (حتى ولو كان غير عرضي).
2) مريض مصاب **باختلاطات فرط نشاط جارات الدرق البدئي** كتكلس الكلية والحصيات الكلوية ونقص وظيفة الكلية أو اعتلال عظمي.
3) مريض ذو **خطورة عالية للاعتلال الكلوي والعظمي**، مثل فرط كلس البول (250<مغ/يوم عند النساء، 300< مغ/يوم عند الرجال).
4) مريض **صغير السن** (أقل من 50 سنة) يواجه تعرض دائم لمخاطر فرط نشاط جارات الدرق وتكاليف المراقبة الدائمة.
5) سوابق نوب فرط كلس شديدة مهددة للحياة (قصور كلوي حاد مثلاً).
6) مصاب بفقدان مترق للكتلة العظمية بحيث أن TScore أقل من 2.5 انحراف معياري.

من شروط نجاح الجراحة :

- **إمكانية تحليل PTH أثناء الجراحة**: حيث أن العمر النصفي لـ PTH دقائق فقط والمخزون منه لا يكفي أكثر من 90 دقيقة، لذلك عند استئصال الأدينوم وحيث أن باقي الجارات مثبطة سينخفض PTH فوراً، أما في حال بقي مرتفعاً فنحن أمام حالة فرط تنسج مرافق أو يوجد مصدر آخر للهرمون.

ملاحظة:

يهبط مستوى كلس الدم عادة بعد 12-24 ساعة من إجراء العملية الناجحة، وقد يصاب المريض لفترة وجيزة بهبوط كلس الدم لعدة أسابيع عند المصابين بتبدلات عظمية شديدة متلازمة العظم الجائع.

التكنيك الجراحي:

- **في حالة الأدينوم:** نستأصل الجارة المصابة فقط.
- **في حالة فرط التنسج:** نستأصل 3 جارات ونصف الرابعة ونبقي النصف مكانها إلا في حالة احتمال النكس فنستأصلها ونزرعها في الذراع.

المرضى غير المحتاجين للعمل الجراحي :

- يجب المراقبة سنوياً للتأكد من استقرار الفحوص المخبرية ووظيفة الكلية والتبدلات العظمية.
- يطلب منهم زيادة تناول السوائل لتخفيض خطورة تشكل الحصيات الكلوية.
- يطلب منهم إجراء التمارين الرياضية للحفاظ على الهيكل العظمي.
- تجنب المدرات التيازيدية التي تزيد من كلس الدم.

ثانيا: المعالجة الدوائية

- لها **قيمة محدودة** حيث نلجأ لها في حال تعذرت الجراحة.
- **تعويض الاستروجين** عند النساء بعد سن الضهي يخفض كلس الدم، ويخفض طرحه في البول.

☆ **SERMS:**[15] معدلات مستقبلات الاستروجين وهي تاموكسيفين والرالوكسيفين (تلغي عمل مستقبل الأستروجين في الثدي وتحرّضه في العظم).

☆ أدوية ترتبط بشدة بالمستقبل الحساس للكالسيوم في جارات الدرق لتمنعها من إنتاج PTH ومنها سيناكالسيت وهو مشابه كالسيوم يتربط بمستقبله في جارات الدرق.

☆ **الفوسفات** يخفض كلس الدم والبول قليلاً، لكن أعراضه الجانبية على الجهاز الهضمي يحد من استعماله، بالإضافة لحدوث تكلسات نسيجية.

تدبير ارتفاع الكلس:

يجب معالجة فرط الكلس > 12 ملغ/دل لتخفيض خطورة الاختلاطات، ويجب المعالجة إسعافياً عندما > 14 ملغ/دل:

1) الإماهة **بالسيروم الملحي**[16] ، حيث يكون المريض متجفف **وهو الإجراء الأول**
2) إعطاء **مدرات العروة** كالفيروسميد ، والتي تزيد طرح الكالسيوم في البول[17].
3) إعطاء **البيسفوسفونات** وريدياً (يثبط كاسرات العظم ، لكنه بطيء)
4) **الكالسيتونين:** أكثر سرعة، يخفضه خلال ساعات لكن ليس للمستوى الطبيعي.
5) **الستيروئيدات القشرية** في حالات (قصور الكظر، الانسمام بـ Dtiv، الساركوئيد، اللمفوما، حليب قلوي، سرطان الثدي ، ورم النقوي العديد)
6) **الفوسفات** وريدياً ، تدخل الكلس للعظم والأنسجة الرخوة ، لكن كثرة الاختلاطات **منعت استخدامها**.

ثانياً: فرط الكالسيوم بسبب الخباثة

- يعد فرط كلس الدم أحد اختلاطات الأورام الخبيثة، ويظهر **فجأة ومتأخراً** بعد أن يكون تشخيص الورم أصبح معروفا.
- قد يكون الورم في بعض الحالات صغيراً ويجب البحث عنه.
- قد يكون فرط نشاط جارات الدرق البدئي مشاركاً لورم خبيث.

يرتفع كالسيوم الدم في الخباثات للأسباب التالية:

1) يُنتج الورم الخبيث **مادة بروتينية** تشابه الـ PTH، وتساعد على زيادة رشف العظم.
2) تستطيع **اللمفاويات** عند بعض المرضى المصابين باللمفوما تركيب وطرح فيتامين د الفعّال والذي يزيد امتصاص الكلس من الأمعاء كما يساعد على رشف كلس العظم.
3) تنتج عن الأورام الصلبة **انتقالات هيكلية** تطرح خلاياها الورمية مادة Cytokinin والتي تنشط بدورها الخلايا الكاسرة للعظم.

---

[15] Selective estrogen receptor modulator

[16] حصراً سيروم ملحي لملء السرير الوعائي بسرعة ولتقليل إعادة امتصاص Na من الأنبوب القريب وهو ما يفعله التركيز العالي من Na.

[17] طبعاً بعد ملء السرير الوعائي بالمحاليل الملحية.

التشخيص:

1. يكون مستوى PTH في هذه الحالات **مثبطاً أو منخفضاً**، بينما يزداد مستوى البروتين **المشابه** له PTH-P.
2. **يزداد الكالسيوم** بشكل كبير.
3. بالتصوير الشعاعي للهيكل العظمي مع الفحص النسيجي لخزع العظم.

ثالثاً: الانسمام بالفيتامين D

يزيد من امتصاص الكلس من الجهاز الهضمي، ويزيد من هدم العظام، كما يزيد من طرح الكلس في البول (بالتالي قصور كلوي وحصيات).

الاستقصاءات:

- ☆ **PTH منخفض**، **فرط كلس** الدم، **فرط فوسفات** الدم، ارتفاع البولة، **قلاء** بسيط.
- ☆ ينخفض طرح الفوسفور والبيكربونات في البول.
- ☆ مستوى 1,25هيدروكسي فيتامين د قد يكون طبيعي، لكن يرتفع 25 هيدروكسي فيتامين د بشكل وصفي.

ملاحظة: هناك ما يسمى بالشكل الداخلي من الانسمام ويشاهد عن المرضى المصابين بالأمراض الحبيبومية كالساركوئيد أو السل حيث يزداد لديهم 1,25هيدروكسي فيتامين د، ويصابون بفرط كلس الدم والبول.

المعالجة :

تعيق الستيروئيدات تأثير الفيتامين د في الأمعاء الدقيقة وتزيد تصفية الكلية للكلس.

رابعاً: فرط كلس الدم العائلي

- ☆ حالة **سليمة وراثية غير عرضية** تبدأ **قبل الـ 10سنوات**.
- ☆ يكون فيها **كلس الدم مرتفع** أما **كلس البول منخفضاً** ويكون PTH مرتفعاً [18].
- ☆ الحالة سليمة **ولا داع للمعالجة** ولكن تكمن أهمية تشخيص هذه المتلازمة بأن نميزها عن فرط الكلس الناجم عن فرط نشاط جارات الدرق وبذلك نجنب المريض جراحة وخطورة ليس لها أي داع فقط بإجراء تحليل كلس البول

خامساً: فرط الكالسيوم دوائي المنشأ

المدرات البولية التيازيدية:

- ☆ حيث تنقص الحجم وتحفظ الكلس من الإطراح من الكلية.
- ☆ إن ارتفاع الكلس الدائم عند مريض يتناول المدرات التيازيدية يدل على اضطراب استقلاب المعادن وغالباً على فرط نشاط جارات درق بدئي.

[18] تفسر الحالة بوجود خلل في المستقبل الحساس للكالسيوم في الكلية وجارات الدرق مما يرفع العتبة التي يتحسس لها PTH فلا يتثبط مباشرة بارتفاع الكلس وكذلك العتبة الكلوية ترتفع فتتأخر استجابة الكلية ويتأخر اطراح الكلس عبرها.

الفيتامين A، الليثيوم، اللتيوفيلين:

☆ نادراً ما لفرط كلس دم واضح.

☆ إن فرط الكلس الناجم عن المعالجة بالليتيوم يرافقه ارتفاع PTH وانخفاض كلس البول ونميزه عن فرط كلس الدم العائلي بالقصة الدوائية

سادساً: أسباب أخرى

☆ **اضطرابات غدية:** فرط نشاط الدرق، قصور الكظر، حيث تسبب زيادة طفيفة في مستوى كلس الدم.

☆ **أورام غدية:** ورم القواتم، MEN I,MEN II a

☆ **المعالجة بالأستروجين ومعدلات مستقبلات الاستروجين:** تسبب فرط كلس الدم عند مرضى سرطان الثدي المنتشر.

☆ **نقص الحركة المديد:** تساعد على زيادة كاسرات العظم وتنقص بانيات العظم، ويزيد امتصاص العظم.

☆ **متلازمة القلوي –الحليب:** عند مرضى يستخدمون مضادات الحموضة بشكل مفرط عشوائي وبالتالي يتحول الوسط المعدي إلى قلوي نسبياً مما يزيد امتصاص الكلس وهم في نفس الوقت يكثرون من الحليب بهدف تخفيف الحموضة ومنه نفهم سبب التسمية