

# TĂNG CANXI MÁU

(**Dịch từ: Chapter 12, Textbook: The Washington Manual of Medical Therapeutics, 36<sup>th</sup> edition**)

## Nguyên tắc chung

- Tăng canxi máu được xác định khi nồng độ canxi huyết thanh **>10.3 mg/dL** với albumin huyết thanh trong giới hạn bình thường hoặc khi nồng độ canxi ion hóa **>5.2 mg/dL**.
- Tăng canxi huyết có ý nghĩa về mặt lâm sàng là khi tồn tại cả hai điều kiện: tăng nồng độ canxi ngoại bào và đồng thời có tình trạng giảm thanh thải canxi ở thận. Các rối loạn chuyển hóa canxi trong cơ thể thường bị che lấp bởi các cơ chế bù trừ cho đến khi bệnh nhân xuất hiện một bệnh lý đồng mắc khác, chẳng hạn như khi chức năng thận suy giảm do giảm thể tích dịch trong cơ thể, khi đó bệnh mới biểu hiện. Có hơn 90% trường hợp là do **cường tuyến cận giáp nguyên phát** hoặc do các **bệnh lý ác tính**.
- **Cường cận giáp nguyên phát** gây ra hầu hết các trường hợp tăng canxi máu ở những bệnh nhân cấp cứu. Đây là một bệnh lý phổ biến, đặc biệt ở những bệnh nhân nữ lớn tuổi, trong đó tỷ lệ mắc hàng năm là khoảng 2/1000. Gần 85% trường hợp là do u tuyến (adenoma) của một tuyến đơn độc, 15% là do **tăng sản** cả 4 tuyến và chỉ 1% là do nguyên nhân **ung thư biểu mô tuyến cận giáp**.
- Các **bệnh lý ác tính** lại **\*\*\*\*** là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra tình trạng tăng canxi máu ở những bệnh nhân điều trị nội trú. Bệnh nhân thường có bệnh lý nền tiến triển, đã biểu hiện rõ. Ở những bệnh nhân này, tình trạng tăng canxi máu có thể tiến triển từ sự tăng hủy xương của các hủy cốt bào do những sản phẩm được tạo ra bởi các tế bào từ khối u, như các peptide liên quan **PTH có nguồn gốc từ khối u** (PTHrPs) và sản phẩm calcitriol từ khối u.
- Nguyên nhân ít phổ biến chiếm khoảng 10% các trường hợp khác gây tăng canxi máu bao gồm:
  - **Tăng hoạt tính của vitamin D** xảy ra khi sử dụng vitamin D ngoại sinh hoặc tăng nồng độ calcitriol trong các bệnh lý u hạt mạn tính (sarcoidosis, tuberculosis,...)
  - **Hội chứng sữa-kiềm** (milk-alkali syndrome) được mô tả là hội chứng tăng canxi máu tiến triển ác tính hay mạn tính, kèm với kiềm hóa máu và suy thận. Có thể là kết quả từ việc tiêu thụ một lượng lớn thuốc antacid chứa canxi.
  - **Mặt khác**, tăng canxi máu có thể liên quan đến cường giáp, suy thượng thận, bất động kéo dài, bệnh Paget và bệnh to đầu chi. Tăng canxi máu kèm hạ canxi niệu có tính chất gia đình (Family hypocalciuric hypercalcemia-FHH) là một rối loạn hiếm gặp, gây ra đột biến trội trên NST thường trên các thụ thể nhận cảm canxi, với đặc điểm điển hình là tăng canxi máu không triệu chứng từ

khi còn nhỏ và tiền sử gia đình có người bị tăng canxi huyết.

## Chẩn đoán

### Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng thường chỉ xuất hiện nếu nồng độ canxi huyết thanh vượt quá 12 mg/dL và các triệu chứng thường có xu hướng trầm trọng hơn nếu tăng canxi máu tiến triển nhanh chóng. Hầu hết bệnh nhân mắc **cường tuyến cận giáp nguyên phát** không có triệu chứng và chỉ được phát hiện một cách tình cờ.

- Các biểu hiện trên thận bao gồm đa niệu và sỏi thận. Suy thận kèm vôi hóa thận và vôi hóa mô mềm ở ngoại vi có khả năng xuất hiện nếu nồng độ canxi huyết thanh vượt trên mức 13 mg/dL.
- Các triệu chứng trên đường tiêu hóa bao gồm chán ăn, nôn ói, táo bón và hiếm hơn là các dấu hiệu của viêm tụy cấp
- Các biểu hiện trên hệ thần kinh bao gồm suy nhược, mệt mỏi, lú lẫn và hôn mê.
- Có thể có tình trạng tiêu xương và gãy xương thường xuyên do sự tái hấp thu canxi không cân xứng ở xương trong cường tuyến cận giáp. Hiếm hơn, tình trạng **viêm xơ nang xương** có thể tiến triển khi có cường tuyến cận giáp nặng và kéo dài, làm xuất hiện những "khối u màu nâu" và thay thế tủy xương.

### Cận lâm sàng chẩn đoán

- Khai thác tiền sử và thăm khám lâm sàng nên tập trung vào (1) thời gian xuất hiện các triệu chứng của tăng canxi máu, (2) bằng chứng lâm sàng về bất kỳ

nguyên nhân bất thường nào có thể dẫn đến tăng canxi huyết và (3) những triệu chứng và dấu hiệu của các bệnh ác tính (hầu như luôn xuất hiện trước khi có **tăng canxi máu ác tính**). Nếu như tăng canxi máu tiếp diễn kéo dài hơn 6 tháng mà không xác định được căn nguyên rõ ràng thì gần như có thể khẳng định là tăng canxi máu nguyên phát.

- **Nồng độ canxi huyết thanh** nên được hiệu chỉnh theo nồng độ albumin huyết thanh hoặc nên đo nồng độ ion canxi .

**[Ca<sup>2+</sup>] hiệu chỉnh** = [Ca<sup>2+</sup>] + {0.8 x (0.4 - [albumin])}. Nhiều bệnh nhân có cường tuyến cận giáp nguyên phát sẽ có nồng độ canxi trong khoảng bình thường cao mãn tính .

- Bước đầu tiên quan trọng nhất trong đánh giá tình trạng tăng canxi máu là định lượng nồng độ **PTH huyết thanh nguyên vẹn (intact PTH)**.
  - Sự tăng cao canxi ngoại bào thường sẽ gây ức chế PTH. Do đó, việc phát hiện PTH ở mức bình thường hoặc tăng cao trong trường hợp tăng canxi huyết có thể gợi ý tình trạng cường tuyến cận giáp là do nguyên phát.
  - Còn khi nồng độ PTH nguyên vẹn giảm, lúc đó **PTHrP** có thể được định lượng để khảo sát khả năng có hay không tình trạng tăng canxi máu thể dịch do các bệnh lý ác tính.
- Mức **1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>** tăng trong các trường hợp u hạt, cường tuyến cận giáp nguyên phát, sử dụng quá liều calcitriol và chứng to đầu chi. Mức **25(OH)D<sub>3</sub>** tăng khi có tình trạng ngộ độc vitamin D loại không phải calcitriol.

- **Phospho huyết thanh** thường sẽ giảm trong cường tuyến cận giáp nguyên phát do tăng thải photphat qua đường tiết niệu. Nhưng trái lại, cả bệnh Paget và ngộ độc vitamin D đều có xu hướng gây tăng nồng độ phospho.
- **Canxi niệu** có thể tăng trong trường hợp cường tuyến cận giáp nguyên phát bởi vì lượng canxi được lọc sẽ vượt quá ngưỡng tái hấp thu canxi của thận. Nếu tiền sử gia đình và biểu hiện lâm sàng có gợi ý **hội chứng tăng canxi máu hạ canxi niệu có tính chất gia đình**, thì lúc này có thể phân biệt với tình trạng cường tuyến cận giáp nguyên phát bằng cách định lượng nồng độ canxi nước tiểu trong 24 giờ (<200 mg canxi/ngày) hoặc đánh giá phân suất thải canxi niệu (<1%).
- **ECG** có thể biểu hiện với: khoảng QT ngắn và có thể xuất hiện các dạng block nhĩ thất khi tình trạng tăng canxi máu nghiêm trọng.

## Điều trị

### Điều trị tăng canxi máu cấp tính

- **Giải quyết nhanh chóng** tình trạng tăng canxi máu nếu như có các triệu chứng nặng hoặc khi mức canxi máu >12 mg/dL. Dưới đây là phác đồ điều trị:
  - **Điều trị tình trạng giảm thể tích tuần hoàn** với nước muối sinh lý 0.9% là bắt buộc ở những bệnh nhân có biểu hiện của giảm thể tích bởi vì khi giảm thể tích tuần hoàn sẽ ngăn cản đào thải canxi một cách hiệu quả qua đường tiết niệu. Có thể tiếp tục duy trì dịch truyền sau khi đạt được thể

tích tuần hoàn như mong muốn để giữ lượng nước tiểu trong khoảng 100–150 mL/ h. Bên cạnh đó, bệnh nhân cũng cần được theo dõi các dấu hiệu của quá tải thể tích khi truyền dịch.

- **Truyền tĩnh mạch bisphosphonate** có thể được chỉ định với mục đích giảm giải phóng canxi từ xương trong tăng canxi máu kéo dài. Pamidronate 60 mg được truyền trong khoảng 2-4 giờ; đối với tăng canxi máu nghiêm trọng (>13.5 mg/dL), có thể sử dụng liều 90 mg trong khoảng thời gian như trên. Thường thấy đáp ứng điều trị sau khoảng 2 ngày và có thể duy trì hơn khoảng 2 tuần hoặc lâu hơn. Có thể lặp lại điều trị sau 7 ngày nếu tình trạng tăng canxi huyết tái phát trở lại. Zoledronate là một bisphosphonate mạnh hơn được truyền với liều 4 mg trong ít nhất 15 phút. Cần bù đủ dịch trước khi sử dụng bisphosphonate. Chống chỉ định tương đối của thuốc là suy thận.
- Sự lựa chọn khác
  - **Calcitonin** ức chế sự tiêu hủy xương và tăng đào thải canxi qua thận. Calcitonin dạng chế phẩm được chiết xuất từ cá hồi, sử dụng với liều 4–8 IU / kg TB hoặc TDD trong 6–12 giờ, sẽ giúp làm giảm canxi huyết thanh 1–2 mg / dL trong vòng vài giờ ở 60% – 70% bệnh nhân. Mặc dù tác dụng kém hơn các chất ức chế tiêu xương khác, nhưng không có độc tính nghiêm trọng, an toàn trên bệnh nhân suy thận và còn có tác dụng giảm đau ở bệnh nhân bị di căn xương.

- **Glucocorticoid** có hiệu quả trong điều trị tăng canxi máu do các bệnh lý ác tính về huyết học và do tăng tạo calcitriol từ các bệnh lý u hạt. Liều ban đầu là prednisone 20–60 mg / ngày hoặc tương đương. Sau khi nồng độ canxi huyết thanh đã ổn định, nên giảm dần liều đến mức tối thiểu để kiểm soát các triệu chứng tăng canxi máu vì độc tính của thuốc là một trong những hạn chế khi sử dụng thuốc trong thời gian dài (về độc tính thuốc có thể tham khảo Chương 25, Bệnh viêm khớp và bệnh thấp khớp)
- **Denosumab** là chất hoạt hóa hoạt thụ thể của chất ức chế phối tử kappa-B thuộc yếu tố nhân, có thể được chỉ định cho những bệnh nhân tăng canxi máu đáp ứng kém hoặc chống chỉ định với bisphosphonate, chẳng hạn như có bệnh thận mạn tính. Liều dùng là 120 mg TDD hàng tuần trong 4 tuần và sau đó dùng hàng tháng.
- **Lọc máu.** Thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc sử dụng dịch lọc chứa ít canxi, có hiệu quả với những bệnh nhân tăng canxi huyết rất nặng (> 16 mg / dL) và suy tim sung huyết hoặc suy thận.

### Điều trị tăng canxi máu mạn tính

- **Cường tuyến cận giáp nguyên phát.** Ở nhiều bệnh nhân thì tình trạng này thường diễn tiến lành tính với mức canxi ít khi dao động và không có các di chứng lâm sàng rõ rệt. Cắt tuyến cận giáp được chỉ định khi: (1) canxi huyết

thanh hiệu chỉnh > 1,0 mg / dL so với giới hạn trên của mức bình thường, (2) độ thanh thải creatinin <60 mL / phút, (3) tuổi <50 và (4) mật độ xương đo ở vùng hông, cột sống thắt lưng hoặc đầu xa xương quay > 2.5 SD dưới khối lượng xương đỉnh (T score < -2.5) và/hoặc có tiền gãy xương do loãng xương trước đó. Can thiệp phẫu thuật thường có tỷ lệ thành công cao (95%) với bệnh suất và tử vong thấp.

- **Điều trị nội khoa** có thể là sự lựa chọn hợp lý ở những bệnh nhân không có triệu chứng, không có chỉ định phẫu thuật. Xử trí bằng cách uống nhiều nước, ăn chế độ ăn nhiều muối, tập thể dục hằng ngày để giảm sự tiêu xương và tránh dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Bisphosphonate đường uống và điều trị với liệu pháp thay thế estrogen hay raloxifene ở phụ nữ sau mãn kinh có thể được xem xét trong các bối cảnh lâm sàng khác nhau. Cinacalcet, một chất kích hoạt thụ thể nhận cảm canxi, cũng đã được chứng minh giúp làm giảm bài tiết PTH và giảm nồng độ canxi trong huyết thanh.
- **Tăng canxi huyết do nguyên nhân ác tính,** có thể sử dụng bisphosphonate và liệu pháp glucocorticoid với chế độ ăn hạn chế canxi (<400 mg / ngày), mặc dù các biện pháp điều trị này hiếm khi mang lại thành công lâu dài trừ khi bệnh lý ác tính được kiểm soát. **Denosumab** có thể được sử dụng cho những bệnh nhân mắc các bệnh lý ác tính gây tăng canxi huyết dai dẳng khi mà bisphosphonate bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận.

