

Hiperkalcemija Hypercalcemia

Tina Zupančič, dr.med.^{1,3}, dr. Tanja Južnič Šetina, dr.med.^{2,3}

¹Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Hiperkalcemija je relativno pogosta elektrolitna motnja pri bolnikih z maligno boleznijo, običajno je prisotna pri napredovalem stadiju in nosi slabšo prognozo. Hiperkalcemija je lahko blaga, srednja ali huda, bolniki so ob tem lahko povsem asimptomatski ali pa imajo močno izražene simptome (bolečine v trebuhu – renalna/biliarna kolika, pankreatitis, bruhanje, zaprtje, bolečine v kosteh, motnje osebnosti in zavesti) ter so tudi ogroženi za nenadni srčni zastoj. Hiperkalcemija pri maligni bolezni nastane zaradi t.i. humoralnega mehanizma, ki katerem maligne celice izločajo parathormonu podoben protein, kostnih zasevkov, pospešenega nastajanja aktivne oblike vitamina D (kalcitriol) ali ektopičnega nastajanja parathormona. Pri zdravljenju hudo simptomatske hiperkalcemije lahko uporabimo kalcitonin, ključni pa so obilna parenteralna hidracija, forsirana diureza s furosemidom, antirosorptivna zdravila (v urgentnih situacijah zolendronska kislina, glede na vzrok kasneje lahko denosumab) ter seveda specifično onkološko zdravljenje.

Ključne besede: hiperkalcemija, simptomi, mehanizem, zdravljenje

Abstract

Hypercalcemia is a relatively common electrolyte disorder in patients with malignant disease, it is usually present at an advanced stage and carries a worse prognosis. Hypercalcemia can be mild, moderate or severe, patients can be completely asymptomatic or have severe symptoms (abdominal pain - renal/biliary colic, pancreatitis, vomiting, constipation, bone pain, personality and consciousness disorders) and are also at risk for sudden cardiac arrest. Hypercalcemia in a malignant disease is caused by the so-called humoral mechanism in which malignant cells secrete parathormone-like protein, bone grafts, accelerated production of the active form of vitamin D (calcitriol) or ectopic production of parathormone. In the treatment of severely symptomatic hypercalcemia, calcitonin can be used, but the keys are abundant parenteral hydration, forced diuresis with furosemide, antirosorptive drugs (in emergency situations, zoledronic acid, depending on the cause later, denosumab) and, of course, specific oncological treatment.

Key words: hypercalcemia, symptoms, mechanism, treatment

1. Uvod

Hiperkalcemija je opredeljena kot serumska koncentracija celokupnega kalcija več kot 2,6 mmol/L. V splošni populaciji je zelo redka (1%), med onkološkimi bolniki pa je pogostejša (10-20%) ter povezana z napredovalo obliko maligne bolezni in slabšo prognozo. V splošnem je 90% hiperkalcemije posledica primarnega hiperparatiroidizma (adenom obščitnice) ter še neodkrite ali na novo napredovale maligne bolezni. Ostali vzroki – intoksikacija z vitaminom D ali kalcijevim karbonatom, daljša nepokretnost (predvsem pri mlajših), hipertiroza (tirotoksikoza) ter granulomatozne bolezni, so bistveno redkejši. Kalcij je izjemno pomemben elektrolit, ki sodeluje v številnih procesih (živčni-mišični prenos, pomemben gradnik kostnine in zobovine, kofaktor v koagulacijski kaskadi, delitev in diferenciacija celic, ...). Njegova koncentracija je izjemno natančno in ozko regulirana (2,1-2,6 mmol/L). Najpomembnejši hormoni v njegovi regulaciji so parathormon, kalcitonin in aktivna oblika vitamina D - kalcitriol (1,25 dihidroksiholekalciferol), ki delujejo na tarčne organe – kosti, tanko črevo in ledvica.

2. Klinična slika in mehanizem nastanka hiperkalcemije

Najpogostejši raki, ki jih hiperkalcemija spremlja so pljučni rak, rak dojke, rak ledvic, ploščatocelični rak glave in vratu in diseminirani plazmocitom. Glede na izraženost simptomov jo razdelimo na blago, srednjo in hudo obliko. Simptomi hiperkalcemije so bolečine v kosteh, poliurija, bolečine v trebuhu (biliarni/renalni kamni, pankreatitis, ulkus želodca, konstipacija), zmanjšani mišični refleksi (bolniki so upočasnjeni, utrujeni), spremenjeno duševno stanje (depresija, agitiranost, somnolenca ali celo komatozno stanje) ter pomembne motnje ritma – ventrikularna tahikardija/fibrilacija. Hiperkalcemija je lahko kronična in v teh primerih relativno asimptomatska, ali pa je akutna in bolniki so zelo ogroženi ter prizadeti zaradi motenj zavesti ali srčnega ritma.

Pri bolnikih z maligno boleznijo razlikujemo štiri različne mehanizme, ki pa se med seboj pogosto prepletajo:

- t.i. humoralni mehanizem - izločanje parathormonu podobnega proteina (najpogostejši mehanizem),
- pospešena razgradnja kostnine zaradi metastaz v kosteh (plazmocitom, karcinom dojke),
- povečana produkcija aktivne oblike vitamina D (Hodgkinovi in ne-Hodgkinovi limfomi)
- in ektopično izločanje PTH pri nekaterih tumorjih (karcinom obščitnične žleze).

Ob tem je pomembno, da pri bolniku z maligno boleznijo izločimo tudi ostale možne vzroke povišanega serumskega kalcija, predvsem primerni hiperparatiroidizem v sklopu adenoma obščitnice, ki je sicer najpogostejši vzrok hiperkalcemije pri populaciji brez rakave bolezni.

3. Zdravljenje

Zdravljenje hiperkalcemije v sklopu maligne bolezni je sočasno usmerjeno v obvladovanje simptomov ter v zdravljenje maligne bolezni. V primeru hude oziroma življenjsko ogrožajoče klinične slike je potrebna obilna parenteralna hidracija z namenom povečanja intravaskularnega volumna (bolniki so pogosto dehidrirani zaradi bruhanja in zmanjšane vnosa tekočin ob bolečinah v trebuhu) in povečanja izločanja kalcija iz telesa. Nadalje so ključna antiresorptivna zdravila (predvsem zolendronska kislina) s katerimi zmanjšamo sproščanje kalcija iz kostnine (učinek se običajno pokaže šele po 24 urah). Uporabljamo lahko tudi parenteralni diuretik furosemid, ki poveča izločanje kalcija z inhibicijo reabsorpcije v Henleyevi zanki. Uporaba furosemida je sicer vprašljiva in lahko nevarna, predvsem zaradi elektrolitnih motenj, ki nastanejo ob njegovi uporabi - hipokaliemija, hipomagnezemija. Furosemid se lahko uporabi le, ko je bolnik že primerno hidriran ter ob skrbnem spremljanju ledvične in srčne funkcije. V zelo hudih primerih najprej uporabimo sintetični kalcitonin, katerega učinek se pozna že po prvi minuti, vendar učinek po 24 urah izzveni. Zelo pomembno je, da že na začetku iz redne terapije začasno ukinemo zdravila, ki lahko povzročajo hiperkalcemijo – tiazidni diuretiki, litij, kalcijev karbonat in vitamin D. Nadaljnje zdravljenje je prilagojeno mehanizmu nastanka: v primeru humoralne hiperkalcemije je dovolj specifično onkološko zdravljenje, v primeru kostnih zasevkov je pomembno tudi preprečevanje zapletov (nadaljna hiperkalcemija, patološki zlom, bolečina) z rednimi aplikacijami antiresorptivnih zdravil (denosumab, zolendronska kislina). Pri zdravljenju limfomov se pogosto srečujemo s hiperkalcemijo ob pričetku zdravljenja. Obravnava je odvisna od simptomov ter mehanizma. Bolniki, ki nimajo dokazane infiltracije kostnine, običajno prejmejo enkratno aplikacijo antiresorptivnega zdravila. Bolniki, ki pa imajo dokazno infiltracijo kostnine prejemajo antiresorptivna zdravila ob vsakem ciklusu ter nato še 2 leti v 6-mesečnih aplikacijah.

4. Prikaz dveh kliničnih primerov

Prvi je primer 63-letnega bolnika s histološko verificiranim difuznim velikoceličnim B celičnim limfomom, klinični stadij IV.B.E. Že pred prvim pregledom pri internistu onkologu je bila pri gospodu pred mesecem dni prvimi zabeležena hiperkalcemija z vrednostjo 2.82 mmol/L. Ob prvem pregledu pri internistu onkologu je vrednost serumskega kalcija znašala 3.16 mmol/L. Pri gospodu smo temeljito preverili

simptome in znake hiperkalcemije, prisotna je bila le občasna bolečina ledveno. Za čim bolj natančno zdravljenje je bil indiciran diagnostični PET/CT, prvi možni termin je bil na voljo čez 3 tedne. Glede na pomemben porast serumskega kalcija v štirih tednih smo se pri gospodu odločili za takojšnje aplikacijo zolendronske kisline (aplikacija v dnevni bolnišnici) ter predvideli sprejem na oddelek naslednji dan po opravljenem PET/CT. Preverili smo tudi redno terapijo, odsvetovali uživanje mleka in mlečnih izdelkov ter pripravkov vitamina D. Opravljen PET/CT je pokazal tudi infiltracijo kosti na več mestih. Pred pričetkom specifičnega onkološkega zdravljenja je bila že po eni aplikaciji zolendronske kisline serumska koncentracija kalcija skoraj normalna, po prejeti citoredukciji s kortikosteroidi in kemo-imunoterapiji po shemi R-CHOP pa se je le-ta povsem normalizirala. Bolnik bo glede na infiltrirane kosti ob vsakem ciklusu kemo-imunoterapije prejel tudi zolendronsko kislino, ob tem pa bo potrebno nadomeščati kalcij (ponovna mineralizacija) in dodajati vitamin D.

Drugi primer je 49-letna gospa s histološko potrjenim difuznim velikoceličnim B celičnim limfomom, pri kateri je bila hiperkalcemija z vrednostjo 2.92 mmol/L ugotovljena ob prvem pregledu pri internistu onkologu. Ob tem je bila gospa povsem asimptomatska, v redni terapiji ni imela zdravil, ki bi povzročala oziroma poslabševala hiperkalcemijo. Čez teden dni smo uspeli opraviti diagnostični PET/CT, ki je potrdil klinični stadij I.A.X (velik paket bezgavk na vratu enostransko kot edina lokalizacija). Bolnica je prejela prvi ciklus kemo-imunoterapije R-CHOP in zolendronsko kislino, vendar je kljub temu vrednost serumskega kalcija ostala praktično nespremenjena. Ker je bil odgovor na zdravljenje neustrezen ter je šlo za omejen stadij bolezni, kjer hiperkalcemije običajno ne pričakujemo, smo posumili na drug vzrok hiperkalcemije. Določili smo intaktni parathormon, ki je bil povišan. Dodatno smo opravili PET/CT s holinom in potrdili adenom obščitnice. Zaradi postopnega naraščanja serumskega kalcija smo pri bolnici v naslednjih tednih uvedli terapijo s kalcitomimetikom (Mimpara) in jo predstavili kirurgom za odstranitev adenoma obščitnice po zaključenem zdravljenju limfoma.

5. Zaključek

Hiperkalcemija je stanje povečane koncentracije kalcija v serumu. Med najpogostejšimi vzroki sta primarni hiperparatiroidizem in napredovala maligna bolezen. Simptomi in zdravljenje hiperkalcemije so odvisni od stopnje, hitrosti nastanka in vzroka nastanka hiperkalcemije. Učinkovito zdravljenje pomeni zmanjšanje serumske koncentracije kalcija z inhibicijo resorpcije kosti, povečanjem izločanja kalcija z urinom in zmanjšanje absorpcije kalcija iz črevesja. Zdravljenje je dolgoročno učinkovito samo ob uspešnem zdravljenju osnovne bolezni.

Literatura

- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB et al. Hypercalcemia and Cancer: Differential Diagnosis and Treatment. *CA Can Jour Clin.* 2018;377–386.
- Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am Jour Med Sci.* 2015; 483–493.
- Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *Jour Oncology Practice.* 2016; 426-432.