

Hyperkalcémie v souvislosti s maligním onemocněním – kazuistika

M. HRBEK¹, I. KUČEROVÁ¹, M. SÝKORA²

¹Interní oddělení a osteologická ambulance nemocnice, České Budějovice, a. s.,

²Klinická hematologie nemocnice, České Budějovice, a. s.

SOUHRN

Hrbek M., Kučerová I., Sýkora M.: **Hyperkalcémie v souvislosti s maligním onemocněním – kazuistika**

Kazuistika popisuje onemocnění 56leté ženy, která se léčila s hematologickým onemocněním. Současně u ní byla zjištěna těžká hyperkalcémie, kterou se nejprve podařilo zvládnout konzervativně. Hyperkalcémie však recidivovala a k její korekci bylo nutno použít vedle obvyklé infuzní a farmakologické léčby i opakovanou hemodialýzu, současně bylo opakovanými cykly chemoterapie léčeno základní onemocnění. V průběhu několikaměsíční hospitalizace se však nepodařilo zabránit progresi základního onemocnění a smrti pacientky. V první části článku je uvedena definice, epidemiologie, diagnostika a léčba hyperkalcémie u maligních onemocnění, ve druhé části kazuistika samotná, diskuze a závěr.

Klíčová slova: hyperkalcémie spojená s malignitami, peptid podobný parathormonu, bisfosfonáty

SUMMARY

Hrbek M., Kučerová I., Sýkora M.: **Malignancy-associated hypercalcemia – a case report**

Reported is a case of a 56-year-old woman who was treated for hematological malignancy. At the same time, she was diagnosed with severe hypercalcemia which at first was successfully conservatively managed. But hypercalcemia recurred and, in addition to the usual infusion and pharmacological therapy, repeated hemodialysis had to be administered, together with multiple chemotherapy cycles to treat the underlying condition. Over her hospital stay lasting for several months, however, progression of the underlying diseases could not be inhibited and the patient died. The first part of the article is concerned with the definition, epidemiology, diagnosis and treatment of hypercalcemia in malignancies; the second part contains the case report, discussion and conclusion.

Keywords: malignancy-associated hypercalcemia, parathyroid hormone -related peptide, bisphosphonates

Osteologický bulletin 2014;19(2-3):48-51

Adresa: MUDr. Martin Hrbek, Interní oddělení nemocnice České Budějovice, a. s., Boženy Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice, e-mail: martin.hrbek@centrum.cz

Došlo do redakce:

Přijato k tisku:

Úvod

Pro hyperkalcémii související s maligním onemocněním se používá anglická zkratka MAH (malignancy associated hypercalcemia). Jedná se o nejčastější metabolický paraneoplastický syndrom. Může být příčinou závažného zhoršení pacientova tělesného i psychického stavu [1]. Hyperkalcémie je dána vzestupem celkového kalcia na hodnoty nad 2,75 mmol/l, hodnoty okolo 4 mmol/l pacienta přímo ohrožují na životě akutním renálním selháním či náhlou srdeční smrtí. Klinické příznaky hyperkalcémie způsobuje ionizovaný kalcium, při výrazně snížených hodnotách albuminu je nutný přepočet kalcémie na albumin, aby nedošlo k podhodnocení hyperkalcémie [1].

Hyperkalcémie se vyskytuje v 10–15 % případů pokročilého nádorového onemocnění [1], podle některých autorů až ve 20–30 % případů [2,3]. Častější je u pacientů s karcinomem prsu, dlaždicobuněčným plicním karcinomem, mnohočetným myelomem, tumory hlavy, krku, děložního hrdla, u pacientů s karcinomem prostaty či lymfomy. Hyperkalcémie související s malignitou (MAH) zpravidla vypovídá o špatné prognóze nádorového onemocnění, které bývá již v pokročilém stadiu. Medián přežití je 3 měsíce, roční přežití 20% [1].

V etiologii MAH rozlišujeme 4 typy [2]. První typ zahrnuje stavy při lokální osteolýze – lokální osteolytická hyperkalcémie (local osteolytic hypercalcemia – LOH), kdy

nacházíme metastatické postižení skeletu s produkcí lokálních působků: interleukinů (IL 1,6), tumor necrosis factoru (TNF), RANKL, prostaglandinu E2 [1,3]. Jako druhý typ v etiologii MAH jmenujeme humorálně podmíněnou hyperkalcémii (humoral hypercalcemia of malignancy – HHM), která je vyvolaná zvýšenou produkcí peptidu podobného parathormonu (PTHrP). Jde o vůbec nejčastější příčinu MAH. Kostní metastázy u této skupiny chybějí nebo se vyskytují v minimálním množství [4].

Jiná etiologie hyperkalcémie spojené s malignitou je velmi vzácná: patří sem třetí typ MAH způsobený ektopickou produkcí parathormonu a čtvrtý typ MAH se zvýšenou produkcí kalcitriolu, k čemuž dochází u některých lymfomů [2,3].

Co se týče klinických projevů, hyperkalcémie v rozmezí 2,75–3,0 mmol/l je obvykle asymptomatická, nad 3 mmol/l mohou již být přítomny symptomy (únava, nechutenství, snížení psychomotorického tempa, polydypsie, polyurie), kalcémii nad 3,5 mmol/l hodnotíme již jako těžkou, hodnoty kalcémie okolo 4 mmol/l vedou bez léčby během několika dnů ke smrti. Těžká hyperkalcémie se projevuje nauzeou, zvracením, následně dochází k dehydrataci, hypokalcémii, objevují se delirium, ileus, srdeční arytmie, kóma [1].

V léčbě MAH je zásadní odpověď na otázku, zda se podaří ovlivnit základní nádorové onemocnění. Od toho se odvíjí prognóza nemocného a sekundárně i šance na zvládnutí hyperkalcémie. V taktice okamžité léčby hyperkalcémie je základním opatřením dostatečný přísun tekutin nemoc-

nému, doporučuje se podat okolo 3–6 litrů za 24 hodin. Výhodné je použití fyziologického roztoku, jelikož sodík snižuje reabsorpci kalcia, a tím zvyšuje kalciiuriu [3]. Hydratace je nutným opatřením, ale sama hydratace plným fyziologickým roztokem sníží hladinu kalcia pouze o 0,2–0,4 mmol/l [1]. Dalším základním prvkem okamžité léčby hyperkalcémie je podání bisfosfonátů, které se aplikují intravenózní infuzí. Aplikovat lze po několika dnech kloridronát 300 mg denně nebo v jednorázové aplikaci až 1 500 mg, dále lze jednorázově použít pamidronát 60 až 90 mg, ibandronát 6 mg nebo zoledronát 4 mg. Efekt nastupuje za 24–48 hodin, přetrvává několik dnů až týdnů. Bisfosfonáty lze podávat také v perorální formě (kloridronát, ibandronát). Tato forma podání je spojena s nižší biologickou dostupností léčiva, s vyšším výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků (iritace žaludeční sliznice, průjemy) a s nižší compliance pacienta [5]. Podání bisfosfonátů je třeba pečlivě zvažovat, neboť mají určité nežádoucí účinky, patří k nim i akutní selhání ledvin. Efekt bisfosfonátů je navíc v případě HHM pouze krátkodobý. Pokud je hyperkalcémie podmíněna účinkem PTHrP na ledvinnou zpětnou reabsorpci kalcia, nejsou bisfosfonáty účinné [2]. U život ohrožující hyperkalcémie se doporučuje podání kalcitoninu, kde je kratší nástup účinku, ale taktéž krátká doba účinku. Samotný kalcitonin však v léčbě MAH není účinný [2]. Dle doporučení SUKL z 30. 8. 2012 je však indikace jeho podávání při hyperkalcémii u maligních onemocnění zachována, neboť prospěch převažuje nad riziky léčby.

Obr. 1

Celotělové CT vyšetření

Popis k CT snímku: CT snímek hrudníku, na kterém je patrná lymfadenopatie



Z dalších léků se doporučuje podání kličkového diuretika, neboť furosemid snižuje zpětnou tubulární resorpci kalcia, a tím působí kalciuricky. Je však nutno dbát na náležitou hydrataci pacienta před podáním diuretika. Tímto způsobem léčby, kdy při uspokojivém zavodnění nemocného snižujeme podáním furosemidu vstřebávání natria a kalcia v ledvinách, lze snížit kalcémii o 0,5 až 1,0 mmol/l [3].

Kortikoidy jsou pomocným lékem blokujícím tvorbu kalcioliu a vstřebávání kalcia ve střevě. Efekt této léčby bývá u pacientů s lymfomy, mnohočetným myelomem, leukemií. Podává se prednison 30–60 mg denně či dexamethason 8 mg denně, eventuálně hydrocortison 120 mg denně po dobu několika dnů. Efekt této léčby nastupuje přibližně za 3 dny [1,2,3].

Experimentálně se používají monoklonální protilátky proti RANKL, osteoprotegerinu či proti PTHrP [2].

Kazuistika

56 letá pacientka si v září 2012 v obou podpažích nahmatala bulky, s podezřením na nádorové onemocnění byla odeslána k onkologovi, který doporučil exstirpaci lymfatické uzliny. V osobní anamnéze udávala pacientka v posledních 6 letech léčbu hypertenze, v posledním půl roce pak léčbu diabetu mellitu II. typu. V minulosti absolvovala nemocná appendektomii a cholecystektomii. Ve farmakologické anamnéze figuroval indapamid, betaxolol a metformin.

Byla provedena exstirpace lymfatické uzliny z pravého nadklíčku, histologicky hodnoceno jako difuzní maligní

lymfom, materiál byl odeslán ještě ke 2. čtení do FN Motol. V rámci stagingu bylo provedeno celotělové CT vyšetření s průkazem lymfadenopatie v oblasti krku, v okolí klíčku a oboustranně v axillách, retroperitoneu a v pánvi. Popsána byla mírně zvětšená slezina. Později bylo doplněno i PET CT s obdobným závěrem.

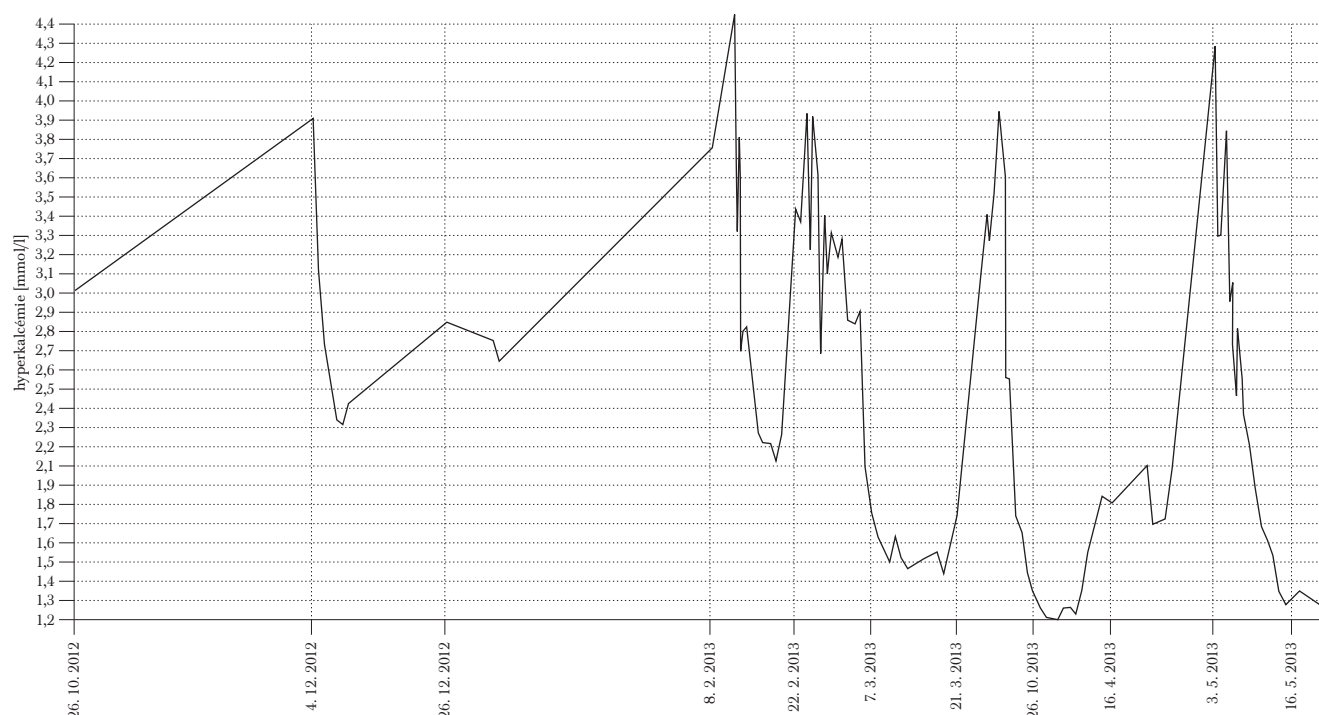
V prosinci 2012 byl pro klinické příznaky lymfomu (progredující lymfadenopatie, pocení) podán nemocné na onkologickém oddělení 1. cyklus chemoterapie CHOP (cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednison). Během hospitalizace na onkologickém oddělení byla poprvé zjištěna těžká hyperkalcémie okolo 3,9 mmol/l. Hyperkalcémie byla tehdy zvládnuta infuzní hydratací.

V prosinci 2012 byl získán výsledek 2. čtení histologie lymfatické uzliny, kde je popsán malobuněčný B lymfom typu chronické lymfocytární leukémie (B-CLL/SLL) s poměrně vysokou proliferací, ale v daném materiálu bez známek transformace v lymfom velkobuněčný. Dále byl získán závěr 2. čtení trepanobiopsie kostní dřeně, kde byla taktéž přítomna infiltrace kostní dřeně B-lymfomem. Fenotyp odpovídá výše uvedenému B-CLL/SLL.

Vzhledem k výsledku 2. čtení histologie lymfatické uzliny a trepanobiopsie byla nemocná po prvním cyklu chemoterapie (CHOP) předána do péče hematologů.

Na počátku února 2013 byla pacientka přijata v době chřipkové epidemie na hematologickou část interního oddělení krajské nemocnice pro horečku, byla zjištěna chřipka typu A, podáno antivirotikum (oseltamivir) a již při přijetí byla přítomna hyperkalcémie 3,7 mmol/l. I přes léčbu bis-

Graf 1
Hodnoty hyperkalcémie v mmol/l v jednotlivých dnech



fosfonáty (klodronát i.v.), hydratačními infuzemi a kortikoidy dochází k progresi hyperkalcémie na hodnotu 4,53 mmol/l. U pacientky s těžkou poruchou vědomí bylo poprvé přistoupeno k hemodialýze. Infuzní, farmakologickou léčbou a opakovanými hemodialýzami bylo dosaženo korekce hyperkalcémie, pacientka se probrala k normálnímu vědomí a bylo doplněno další dovyšetření. Proveden byl též endokrinologický screening, kde figurovala nízká sérová hodnota parathormonu s hodnotou méně jak 0,3 pmol/l, nízká hodnota kalcitriolu (22,5 pmol/l). Sérové hodnoty fosforu kolísaly od 0,4 do 2,2 mmol/l a kreatininu od 105 do 174 umol/l.

V zobrazovacích vyšetřeních byla k celotělovému CT a PET CT doplněna mamografie, kde nebyla zjištěna významná patologie, a scintigrafie skeletu, kde taktéž nebylo popsáno metastatické postižení kostí (*obr. 1*).

K endoskopickému vyšetření zažívacího traktu nebylo vzhledem k únavě a špatné mobilitě pacientky přistoupeno. Z dalších vyšetření byla při imuno elektroforéze bílkovin séra popsána paraproteinémie IgG kappa s přibližnou koncentrací 7 g/l, čemuž odpovídala i imuno elektroforéza močových bílkovin. Diagnostická kritéria myelomu nebyla splněna. Dle rentgenového snímku hrudní, bederní a křížové páteře byla na bočním snímku hrudníku zachycena kompresivní fraktura obratlových těl Th7 a Th12 s klínovitou deformitou obratlů.

Po stabilizaci nemocné byly podávány další cykly chemoterapie, která se komplikovala pancytopenií a febrilní neutropenií s nutností podpurné léčby. Během několikaměsíční hospitalizace pacientky docházelo opakovaně ke skokovým vzestupům kalcémie z pásma normokalcémie k hodnotám, kdy elevace kalcia bezprostředně ohrožovala život nemocné a bylo nutné vedle ostatní léčby přistupovat k hemodialýze a farmakologické léčbě hyperkalcémie. V období těžké hypokalcémie bylo naopak kalcium substituováno.

Nemocné se v období více jak tříměsíční hospitalizace vracejí ataky hyperkalcémie s kvantitativní i kvalitativní poruchou vědomí, opakovaně nastává nutnost léčby infekce u nemocné imunokompromitované při základní nemoci a při podávání chemoterapie. Je zhoršen stav nutrice a vyčerpaný psychické a fyzické rezervy pacientky, která jen intemitétně byla schopna chůze v chodítku. Nastupuje orgánové selhávání, difúzní krvácivé projevy a v květnu 2013 exitus letalis. Dle pitevního protokolu byl z makroskopického vyšetření potvrzen obraz maligního lymfomu s infiltrací lymfatických uzlin.

V histologické diagnostice byl dodatečně získán výsledek 2. čtení trepanobiopsie odebrané přibližně 2 týdny před smrtí nemocné, kde je popsána výrazná infiltrace kostní dřeně při velkobuněčném B-lymfomu CD 20-negativním. Obraz odpovídá transformaci B-CLL (Richterův syndrom).

Diskuze

Z výše uvedených laboratorních a zobrazovacích vyšetření jsme usuzovali, že se u pacientky vyskytuje HHM, která souvisí se zvýšenou produkcí PTHrP. Pro tento závěr svědčila nízká hodnota parathormonu v séru, absence kostních metastáz, nízká sérová hodnota kalcitriolu, hyperkalciurie (8,61 mmol/den) a přítomnost pokročilého maligního one-

mocnění. Pro HHM je typická i nízká hodnota fosfatémie, jejíž hodnoty jsme u naší pacientky zaznamenali v rozptýlu 0,4–2,2 mmol/l. Toto široké rozpětí hodnot si vysvětlujeme přítomností renálního selhávání a prováděním hemodialýzy. Přímé stanovení PTHrP je v České republice obtížně dostupné.

Metody laboratorní a zobrazovací diagnostiky od počátku svědčily pro maligní onemocnění krvetvorby s nepříznivými prognostickými parametry (komplexní cytogenetická přestavba, včetně ztráty tumor supresorového genu p53). Nicméně existovala šance na léčebné ovlivnění základní nemoci alespoň v mezích paliativní léčby. Z tohoto důvodu považujeme použití náročných diagnostických a terapeutických metod u naší nemocné za opodstatněné.

U pacientky byla opakovaně (3×) prováděna trepanobiopsie ve snaze podat co nejúčinnější léčbu základního onemocnění, celkem 6x byla podána chemoterapie, jejíž složení bylo několikrát modifikováno dle aktuálního histologického nálezu a dle reakce nemocné na léčbu.

V klinickém obrazu korelovaly psychické poruchy pacientky kvalitativního rázu (anxiozita, dezorientace) a kvantitativního rázu (somnia, sopor až na hranici komatózního stavu) s tíží hyperkalcémie, po korekci kalcémie docházelo k úpravě stavu vědomí. Hodnoty kalcémie během pobytu oscilovaly od extrémně vysokých hodnot k hodnotám v pásmu hypokalcémie, které nemocná tolerovala velmi dobře, přesto bylo přechodně nutné kalcium substituovat. Přesmyk z hypokalcémie k těžké hyperkalcémii následoval během několika dnů, jak je patrné z *grafu 1*.

Těžkou hyperkalcémií se pouze v počátku onemocnění při prvním cyklu chemoterapie podařilo korigovat infuzní léčbou, při dalších recidivách hyperkalcémie bylo při každé nové atace (celkem 4 ataky) nutno přistoupit minimálně k jedné dialýze a současně k léčbě bisfosfonáty, kortikoidy, infuzní hydratací a furosemidem.

Celkem byla hemodialýza prováděna 15×, použit byl roztok s nízkým obsahem kalcia (1,25 mmol/l). Faktorem, který napomáhal k přechodným snížením kalcémie, byl zřejmě i účinek opakovaných chemoterapií. V literatuře se uvádí, že použití základních léčebných opatření (viz léčba MAH v úvodu) vede k poklesu hladiny kalcémie v prvních 12 hodinách po začátku léčby. Nejnižších hodnot kalcémie bývá dosaženo během prvních 4–7 dnů, kalcium poté setrvává v přibližně normálním rozmezí jeden až tři týdny, kdy vzniká příležitost k léčbě maligního onemocnění, které hyperkalcémií způsobilo [4], je-li to možné.

I přes všechnu snahu se v získaném čase s normální či nízkou kalcémií nepodařilo opakovanými cykly chemoterapie zvrátit nepříznivý průběh základního onemocnění, došlo k transformaci B-CLL/SLL v agresivní maligní lymfom rezistentní na chemoterapii s infaustní prognózou. Paradoxně byla kalcémie v posledních dnech života pacientky nízká (v den smrti pacientky bylo celkové kalcium 1,25 mmol/l).

V literatuře se doporučuje při rozhodování o léčbě pacienta s MAH zhodnotit celkový klinický kontext a cíle léčby u konkrétního pacienta. Při opakovaných recidivách hyperkalcémie refrakterních na předchozí komplexní léčbu je třeba zvážit symptomatický léčebný postup [1]. Lze využít potenciál hospicové péče.