

Hyperkalcemie u maligních onemocnění

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Hyperkalcemie (HC) je nejčastější metabolický paraneoplastický syndrom. Významnou roli při jejím vzniku hraje parathyroidnímu hormonu podobný protein (PTHrP). Při rozhodování o léčbě se řídíme hladinou ionizovaného kalcia nebo tzv. korigovanou kalcemií a závažností symptomů. Léčba maligní HC spočívá ve zvýšené hydrataci a podání bisfosfonátů.

Klíčová slova: maligní hyperkalcemie, bisfosfonáty.

Hypercalcemia in malignant diseases

Hypercalcemia is a common life threatening metabolic paraneoplastic syndrom. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) plays a major role. Therapeutic decision should be based on the corrected serum calcium or ioized calcium concentrations and symptoms. The mainstays of therapy for hypercalcemia in advanced cancer are parenteral hydration and bisphosphonates.

Key words: hypercalcemia, bisphosphonates.

Paliat. med. liec. boles., 2009, 2(2): 84–85

Úvod

HC je nejčastější metabolický paraneoplastický syndrom. Může být příčinou závažného zhoršení pacientova tělesného i psychického stavu. Při dosažení hodnot sérového kalcia ≥ 4 mmol/l pacienta přímo ohrožuje na životě akutním renálním selháním a náhlou srdeční smrtí. K závažné hyperkalcemii je tedy třeba přistupovat jako k akutnímu stavu vyžadujícímu rychlé řešení (1).

Epidemiologie

HC se vyskytuje se u 10–15% všech pacientů v pokročilých stádiích nádorové nemoci. Častější je u karcinomu prsu, dlaždicobuněčného karcinomu plic, mnohočetného myelomu, nádorů hlavy a krku, krčku děložního a karcinomu prostaty. HC obvykle svědčí o velmi pokročilém onemocnění a je obecně spojena se špatnou prognózou (medián délky přežití je menší než 3 měsíce, roční přežití je kolem 20%) (2).

Patofyziologie

K rozvoji HC obvykle dochází u pacientů s metastatickým postižením skeletu. Přibližně ve 30% však nacházíme hyperkalcemii u pacientů bez kostních metastáz. Mechanismus vzniku HC nejčastěji souvisí se zvýšením hladiny parathyroidnímu hormonu podobného proteinu (parathyroid hormone-related protein – PTHrP). Tento protein podobně jako parathormon vede ke zvýšení koncentrace kalcia stimulací kostní resorpce aktivací osteoklastů a zvýšeným zpětným vychytáváním kalcia v ledvinách. U zdravých jedinců není tento protein detekovatelný. U 80–90% pacientů s maligní HC je hladina

PTHrP zvýšená (3). Na vzniku HC se dále podílí další humorální působky, např. interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor a granulocytární růstový faktor (G-CSF).

Definice a klinický obraz

O hyperkalcemii hovoříme při vzestupu koncentrace celkového kalcia nad 2,75 mmol/l. Klinické příznaky HC způsobuje ionizované kalcium. Pokud je koncentrace albuminu normální, je hodnota celkové koncentrace vápníku v séru dostačující informací. Při výrazně snížených hodnotách albuminu musíme pro zjištění závažnosti HC přepočítat naměřenou hodnotu kalcia na tzv. korigovanou kalcemii. Vzorec pro přepočet naměřené sérové koncentrace kalcia na korigovanou kalcemii uvádí tabulka č. 1.

Jako **hyperkalcemický syndrom** (4) označujeme komplex příznaků provázející patologické zvýšení kalcemie. Korigovaná kalcemie v rozmezí 2,75–3,0 mmol/l je obvykle asymptomatická. Symptomy se objevují při hodnotách kalcia nad 3,0 mmol/l. Hodnoty kalcemie nad

4,0 mmol/l vedou bez léčby obvykle během několika dní ke smrti v důsledku renálního selhání a srdečních arytmií. Příznaky HC uvádí tabulka č. 2.

Volba léčebného plánu

S maligní HC se často setkáváme u pacientů ve velmi pokročilých stádiích nádorové nemoci. Zvýšené hladiny kalcia někdy nacházíme v rámci diferenciální diagnostiky delirantního syndromu, apatie, nevolnosti a zvracení. Při rozhodování o léčbě je třeba zvážit celkový klinický kontext a cíle léčby u konkrétního pacienta. Normalizace hladiny kalcia může vést k velmi výraznému zlepšení pacientova tělesného i psychického stavu a zvláště u prvního záchytu HC bychom se měli pokusit o léčebné ovlivnění. Při opakovaných recidivách HC refrakterních na předchozí komplexní léčbu je třeba zvážit symptomatický léčebný přístup. U terminálních pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu dnů není snaha o korekci HC obecně indikovaná.

Tabulka 1. Vzorec pro výpočet korigované kalcemie

Korigovaná kalcemie (mmol/l) = naměřená kalcemie (mmol/l) + 0,022 x (40 - naměřená hladina albuminu (g/l))

Příklad: naměřená kalcemie 2,75 mmol/l, albumin 22 g/l

Korigovaná kalcemie = 2,75 + 0,022 x (40 - 22) = 3,15 mmol/l (= klinicky významná HC)

Tabulka 2. Symptomy hyperkalcemie

Mírná	Těžká
Únava	Nauzea a zvracení → dehydratace, hypokalémie
Zpomalení psychomotorického tempa	Ileus
Polyurie a polydipsie	Delirium (zmatenost)
Nechutenství	Koma
Zácpa	Srdeční arytmie

Léčba maligní HC

Léčba HC spočívá ve zvýšené hydrataci a ovlivnění aktivity osteoklastů.

Zvýšení příjmu tekutin

U mírné HC obvykle stačí zvýšit příjem tekutiny p.o. na 3 l denně. Při středně intenzivních příznacích je vhodné podat během prvních 24 h 3–5 l fyziologického roztoku s přiměřeným množstvím KCl. Zvýšený přívod sodíku vede k zvýšenému vylučování vápníku. Samotná hydratace FR 1/1 obvykle sníží hladinu kalcia o 0,2–0,4 mmol/l. Někdy je současně se zvýšenou hydratací vhodné užít furosemid. Zvyšuje vylučování natria a tím i kalcia. Podmínkou je ale předchozí dostatečná hydratace.

Blokáda aktivity osteoklastů

Bisfosfonáty jsou lékem volby pro snížení aktivity osteoklastů. Akutní situace vyžaduje obvykle nitrožilní podání. Indikace pravidelného dlouhodobého podání bisfosfonátů závisí na celkovém klinickém kontextu. Maximální účinek parenterálně podaných bisfosfonátů nastupuje až za 48–36 hodin, proto je při velmi závažné hyperkalcemii (≥ 4 mmol/l) v prvních dvou dnech nutno použít kalcitonin. Při použití ekvivalentních dávek různých bisfosfonátů není mezi jednotlivými preparáty zásadní rozdíl v účinnosti. Nejvíce klinických dat v léčbě maligní HC existuje pro použití pamidronátu a zoledronátu. Dávkování a účinnost (podíl pacientů, u nichž je po jednorázové aplikaci dosaženo normalizace kalcemie) jednotlivých bisfosfonátů uvádí tabulka č. 3. Účinek bisfosfonátů trvá 3–4 týdny. Pokud není současně podávána protinádorová léčba, dochází velmi často k recidivám HC. Po

Tabulka 3. Dávkování a účinnost bisfosfonátů při léčbě hyperkalcemie (5)

Název	Obvyklé dávkování	Účinnost
Clodronát	1500 mg v i.v. infuzi 3–4 h	50–70%
Pamidronát	90 mg v i.v. infuzi 2–4 h	70%
Zoledronát	4 mg v krátké 15 min i.v. infuzi	87%
Ibandronát	6 mg v krátké 15 min i.v. infuzi	76%

zvládnutí epizody HC je proto třeba zvážit indikaci dlouhodobého užívání bisfosfonátů.

Lososí kalcitonin se podává parenterálně (s.c., i.v.) v dávce minimálně 100 U–200 U v krátkých 4–6 hodinových intervalech. Účinek nastupuje během několika hodin, ale trvá pouze 2–3 dny.

Při léčbě závažné symptomatické kalcemie doporučujeme zpočátku podávat současně kalcitonin i bisfosfonáty a v podání kalcitoninu pokračovat tak dlouho, dokud se hladina kalcia nedostane do normy.

Kortikoidy

Jsou pomocným lékem při léčbě HC u pacientů s lymfomy a mnohočetným myelomem. U ostatních nádorů je jejich účinek poměrně slabý. Obvykle doporučovaná denní dávka je 50–60 mg prednisolonu nebo 8 mg dexametazonu.

Léčba recidivující HC

Podobně jako u ostatních paraneoplastických syndromů je neúčinnější léčbou maligní HC protinádorová léčba, která vede k remisi nebo kontrole nádorového onemocnění. V klinické praxi se však HC často vyskytuje u pacientů, u kterých jsou možnosti kauzální protinádorové léčby velmi omezené. Léčba HC je zde součástí komplexního plánu paliativní léčby. U těchto pacientů bychom měli zvážit pravidelné podávání bisfosfonátů. U pacientů s metastatickým postižením skeletu s mnohočetným myelomem, nádory prsu, plic, prostaty a ledvin snižuje pravidelné podávání bisfosfonátů nejen riziko recidivy HC, ale současně má významný analgetický efekt a vede ke snížení rizika závažných komplikací kostní nádorové nemoci: patologických fraktur, nutnosti ortopedických operací a analgetické radioterapie.

delné podávání bisfosfonátů. U pacientů s metastatickým postižením skeletu s mnohočetným myelomem, nádory prsu, plic, prostaty a ledvin snižuje pravidelné podávání bisfosfonátů nejen riziko recidivy HC, ale současně má významný analgetický efekt a vede ke snížení rizika závažných komplikací kostní nádorové nemoci: patologických fraktur, nutnosti ortopedických operací a analgetické radioterapie.

Literatura

1. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M a kol. Kostní nádorová choroba. Grada Publ. 2005. 296 s.
2. Watson M, Lucas C, Hoy A, Back I. Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press 2005: 365–366.
3. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Imunochemical characterization of circulating parathyroid hormone related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. N Eng J Med 1990; 322: 1106–1112.
4. Twycros R, Wilcock A. Symptom Management in Advanced Cancer. 3th edition. Radcliffe Medical Press, Oxon 2001: 215–221.
5. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. Semin Nephrol 2004; 24: 48–54.

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
oslama@mou.cz



Bratislavské onkologické dni XLVI. ročník

1. – 2. október 2009
Hotel Holiday Inn, Bratislava



www.solen.sk