

MALİGN HİPERKALSEMİ

Oktaç ÜNSAL¹

Giriş

Hiperkalsemi, maligniteli olguların yaklaşık %20 - 30'unda görülen elektrolit bozukluğudur (1). Hem solid tümörlerin hem de hematolojik malignitelerin seyri sırasında görülebilmektedir (2). Hiperkalsemi tespit edilen maligniteli olgular, sıklıkla kötü prognoza sahiptir.

Patofizyoloji

Malignite ile ilişkili hiperkalsemi tümör tarafından paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrP) salınımı, sitokinlerin lokal salınımına bağılı olarak osteolitik metastazlar ve tümör tarafından 1,25 dihidroksi vitamin D üretimine bağılı olmak üzere başlıca üç mekanizmayla ortaya çıkabilmektedir. Nadir görülmekle birlikte tümör tarafından ektopik paratiroid hormon salınımı da hiperkalsemiye neden olabilmektedir (3, 4).

Paratiroid Hormonla İlişkili Protein (PTHrP) salınımına bağılı gelişen hiperkalsemi: Malignite ile ilişkili humoral hiperkalsemi olarak da ifade edilmektedir. Kansere ilişkili hiperkalsemili olguların yaklaşık %80'inde PTHrP artmıştır. Daha çok skuamöz hücreli karsinomlarda (akciğer, baş, boyun) ve böbrek, mesane, meme veya over karsinomlarında görülmektedir (5, 6) (Tablo 1). Hiperkalseminin izlendiği bu olgular tipik olarak ileri evre ve kötü prognozlu malignite olgularıdır.

¹ Uzman doktor, Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, oktayunsal@gazi.edu.tr

törize edildi. Çekilen EKG'si normal sinüs ritminde ve kalp hızı 96/dakidaydı. Hastanın kullandığı ilaçlar tekrar sorgulandı. Kalsiyumu yükseltebilecek herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

Tartışma: Hiperkalsemiye yönelik hangi ek tetkikleri istersiniz?

Hiperkalsemiye yönelik ek tetkikler gönderildi. Kontrol düzeltilmiş serum kalsiyumu 15.6 mg/dL, serum fosforu 2.1 mg/dL, PTH 8.3 pg/mL, albümin 3.4 g/dL, kreatinin 0.87 mg/dL, hemoglobin 13.4 g/dL, TSH 1.67 µU/mL idi. PTHrP hastanemizde çalışılmamaktadır. Multipl myelom açısından da serum ve idrar protein elektroforezi gönderildi.

Tartışma: Hastanın tedavi yaklaşımı ve süreci nasıl olmalıdır?

Hastaya 1500 cc serum fizyolojik verildi. Saatlik yaklaşık 150 cc idrar çıkışı sağlandıktan sonra tedavisine furosemid eklendi. Serum fizyolojik 250 cc/saatten devam edildi ve her 1000 cc serum fizyolojik sonrası 2 ampul furosemid (40 mg) uygulandı. Hastanın kalsiyum değerleri her 6 saatte bir görüldü. Hastanın tedavisinin 24. saatinde bakılan serum kalsiyumu 14.2 mg/dL ve uyku-ya meyili kaybolmuştu. Çekilen görüntülemesi sağ frontal bölgede, kotlarda, sağ skapulada, vertebralarda ve pelvik kemiklerde yaygın metastaz ile uyumlu olarak raporlandı. Hastaya 4 mg zolendronik asit tedavisi uygulandı. İntravenöz hidrasyona devam edildi. Hastanın tedavisinin 72. saatinde bakılan serum kalsiyum değeri 11.8 mg/dL, 96. Saatinde bakılan serum kalsiyum değeri ise 10.3 mg/dL idi. Hasta meme kanserine yönelik tedavisi düzenlendikten sonra taburcu edildi.

Kaynaklar

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005; 352: 373.
2. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. Cancer Med. 2016; 5: 2091.
3. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. Endocr Relat Cancer. 2005; 12: 549.
4. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. N Am J Med Sci. 2015; 7: 483.
5. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, et al. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. Lancet 1992; 339: 164.
6. Horwitz M. J., Hypercalcemia of Malignancy: Mechanisms [Internet]. Uptodate 2020 [Erişim 20 Aralık 2020]. <https://www.uptodate.com/contents/hypercalcemia-of-malignancy-mechanisms> > search = malignancu % 20 hyperca % C5 % 9Femia & source = search _result & selectedTitle = 1~150&usage_type=default&display_rank=1.

7. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1106.
8. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, et al. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1603.
9. Horwitz MJ. Non-parathyroid hypercalcemia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th ed, Bilezikian JP (Ed), Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ. 2018: 639.
10. Rizzoli R, Ferrari SL, Pizurki L, et al. Actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *J Endocrinol Invest*. 1992; 15: 51.
11. Quinn JM, Matsumura Y, Tarin D, et al. Cellular and hormonal mechanisms associated with malignant bone resorption. *Lab Invest*. 1994; 71: 465.
12. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer*. 1997; 80: 1557.
13. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1993; 82: 1383.
14. Shane E., Clinical Manifestations of Hypercalcemia. [Internet]. Uptodate 2020 [Erişim 20 Aralık 2020]. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypercalcemia?search=hypercalcemia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.
15. Wynn D, Everett GD, Boothby RA. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecol Oncol*. 2004; 95: 716.
16. Bourgain A, Acker O, Lambaudie E, et al. [Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type revealed by a severe acute pancreatitis: about one case]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005; 33: 35.
17. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med*. 2004; 115: 69.
18. Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988; 11: 395.
19. Shane E, Diagnostic Approach to Hypercalcemia. [Internet]. Uptodate 2020 [Erişim 21 Aralık 2020]. https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia?search=malignancy%20hypercalcemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
20. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, et al. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet*. 1992; 339: 164.
21. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1445.
22. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196.
23. Shane E., Berenson J.R., Treatment of Hypercalcemia. [Internet]. Uptodate 2020 [Erişim 21 Aralık 2020]. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia?search=malignancy%20hypercalcemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
24. Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*. 1981; 304: 269.
25. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med*. 1981; 95: 192.
26. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int*. 1992; 51: 18.
27. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int*. 1990; 46: 26.

28. Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer*. 1974; 34: 1268.
29. Chevallier B, Peyron R, Basuyau JP, et al. [Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial]. *Presse Med*. 1988; 17: 2375.
30. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest*. 1990; 85: 456.
31. Ryzen E, Martodam RR, Troxell M, et al. Intravenous etidronate in the management of malignant hypercalcemia. *Arch Intern Med*. 1985; 145: 449.
32. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 558.
33. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med*. 1993; 95: 297.
34. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron*. 1996; 72: 424.