

Hyperkalcemie v praxi

prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

V přehledu jsou zmíněny základní fyziologické a patofyziologické aspekty řízení hladiny kalcia v séru. Diskutovány jsou symptomatologie, komplikace a léčba hyperkalcemie a hyperkalcemické krize. Nejčastější příčinou hyperkalcemie (90 %) je hyperparatyreóza. V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit maligní tumory, granulomatózní onemocnění, endokrinopatie, selhání ledvin, vliv některých léků a imobilizace a benigní familiární hypokalciurickou hyperkalcemi při inaktivační mutaci v genu pro calcium-sensing receptor. V závěru je nastíněn krokový diagnostický postup při hyperkalcemii.

Klíčová slova: hyperkalcemie, hyperparatyreóza, granulomatózní choroby, malignity, familiární hypokalciurická hyperkalcemie.

Hypercalcaemia in practice

In this review fundamental physiological and pathophysiological aspects of clacemia regulation are mentioned. Syptomatology, consequences and treatment of hypercalcaemia, incl. hypercalcaemic crisis, are discussed. Attention is focused on primary hyperparathyroidism, which is, together with malignant diseases, the most frequent cause of hypercalcaemia (90%). In differential diagnosis malignant and granulomatous diseases, renal failure, endocrinopathies, effect of drugs or immobilization and benign familiar hypocalciuric hypercalcaemia (caused by inactivation mutation in calcium – sensing receptor gene) are necessary to exclude. At the end of the article the step diagnostic procedure in hypercalcaemia is outlined.

Key words: hypercalcaemia, hyperparathyroidism, granulomatous diseases, malignant diseases, familiar hypocalciuric hypercalcaemia.

Interní Med. 2012; 14(11): 419–421

Základní fyziologické aspekty řízení kalcémie

Hladiny kalcia v séru jsou výsledkem zpětnovazebné interakce mezi kalcem a regulačními hormony PTH, kalcitoninem a 1,25 (OH)₂ vitaminem D (1,25 (OH)₂). Děje se tak prostřednictvím receptorů lokalizovaných v kosti, ledvině a ve střevě. PTH a kalcitonin zvyšují, respektive tlumí osteo-resorpci. Kalcémii kontrolují zvýšením, respektive snížením pasivní reabsorpce iontu v proximálním tubulu a aktivní reabsorpcí v distálním tubulu. D-hormon kalcémii moduluje aktivací absorpce kalcia ve střevě.

Padesát procent celkového kalcia v oběhu je vázáno na bílkovinu, malá část na citrát a sulfát. Vázané kalcium tvoří neaktivní pool. Biologicky aktivní je kalcium ionizované. Při měření hladin celkového kalcia snížená hladina krevních bílkovin může vést k chybné interpretaci výsledku. Nejčastěji jde o „hypokalcémii“ při hypoalbuminémii. Tuto chybu eliminuje stanovení ionizovaného kalcia. V případě nedostupnosti metody lze stanovit kalcium korigované, a to podle vzorce celkové kalcium + 0,8 x (4,5 – hladina albuminu).

Patofyziologie hyperkalcemie

Za klinicky významný je považován vzestup kalcémie nad 3 mmol/l. Nejčastější příčinou hyperkalcemie je primární hyperparatyreóza a maligní onemocnění. Méně častá je souvislost s granulomatózním onemocněním

nebo s používáním některých léků (thiazidy, litium, intoxikace vitaminy A a D) (1, 2). V menším procentu případů je hyperkalcemie projevem endokrinopatie (tyreotoxikóza a feochromocytom nebo adrenokortikální nedostatečnost), akutního selhání ledvin (často jako důsledek rhabdomyolýzy), milk-alkali syndromu, imobilizace nebo genetické poruchy. Ojedinele byly popsány případy hyperkalcemie u systémového lupus erythematosus (3).

Symptomy hyperkalcemie

Vyplývají z postižení kalcium senzitivních systémů. Ledvina odpovídá polydipsií a polyurií; kardiovaskulární systém hypertenzí a elektrokardiografickými změnami (zkrácení úseku QT). Charakteristické je postižení svalového aparátu, které se projevuje bolestí a svalovou slabostí. Postižení centrálního nervového systému se manifestuje jako deprese, úzkostné stavy, únavový syndrom, porucha kognitivních funkcí a cefalea.

Důsledkem déletrvající hyperkalcemie jsou arteriální kalcifikace a sklon k hypertenzi. Vzácností není peptický vřed, který vzniká v důsledku dlouhodobého působení gastrinu na žaludeční sliznici a akutní pankreatitida (vliv trypsinogenu). Časté jsou nefrolitiáza, renální tubulární acidóza, nefrogenní diabetes insipidus, dna, nebo dokonce selhání renálních funkcí. Postižení centrálního nervového systému se manifestuje poruchami vědomí a organickým

psychosyndromem. Komatózní stav je pak projevem hyperkalcemické krize.

Léčba hyperkalcemie

Ke korekci hyperkalcemie přistupujeme u pacienta s typickou klinickou symptomatologií již při dosažení hladin ionizovaného kalcia 3,0 mmol/l, nebo u pacienta asymptomatického, jehož kalcémie je $\geq 3,5$ mmol/l. Ještě před rozbořením příčin hyperkalcemie je třeba indukovat kalcii navozením volumové expanze (infúze fyziologického roztoku) nebo opakovanou aplikací kličkového diuretika (furosemid) v dávce 40 mg nitrožilně (zhruba každé 2 hodiny). Postupně doplňujeme ztráty vody a minerálů infúzemi (zhruba 2–6 l za 24 hodin). Kostní resorpci nejefektivněji tlumí bisfosfonáty. V této indikaci se osvědčil zolendronat, ale lze aplikovat i alendronat nebo pamidronat. Dobrého efektu bývá dosaženo i parenterálním podáním kalcitoninu. Příjem kalcia v dietě je třeba snížit pod 400 mg/den. Redukujeme i příjem oxalátů. Absorpci kalcia ve střevě lze tlumit glukokortikoidy, ketokonazolem nebo chloroquine (blokáda produkce 1,25 (OH)₂D). Jestliže nedojde k očekávané odpovědi, je třeba přistoupit k hemodialýze s použitím nízkokalciového a nízkooluminiového dialyzátu, a to i v případě normální funkce ledvin. Upouští se od nitrožilní aplikace EDTA nebo perorálních fosfátů, které mohou mít i efekt toxický. Po zvládnutí hyperkalcemie následuje podrob-

né interní vyšetření k identifikaci kauzálního onemocnění.

Primární hyperparatyreóza (PHPT)

Incidence onemocnění je 4 případy/100 000 obyvatel za rok. Protože symptomatologie PHPT je dlouho němá, v 80 % je diagnostikována náhodně. Nejčastěji ji diagnostikujeme v 6. dekádě věku, třikrát častěji u žen. Vyskytne-li se onemocnění u dětí, pak většinou v rámci mnohočetné endokrinní adenomatózy (MEN) typu I nebo II nebo jako familiární PHPT. Pro první orientaci může pomoci u MEN častá vysoká aktivita katecholaminů.

Biochemicky prokazujeme hyperkalcemii a normo- nebo hypofosfatémii (v důsledku inhibice reabsorpce fosfátu v proximálním tubulu) a vysokou hladinu PTH. Opakovaně bývá měřena hyperkalciurie (>400 mg/den), která diferencuje PHPT od familiární hypokalciurické hyperkalcemie (viz níže).

Orgánové komplikace PHPT

Kostní syndrom – snížená hodnota kostní hmoty měřená pomocí dvoufotonové denzitometrie (DXA) a rentgenový obraz subperiostální resorpce, hnědých tumorů nebo osteitis fibróza svědčí pro delší trvání onemocnění. Časté jsou atraumatické fraktury, u žen spíše vertebrální, u mužů v oblasti kyčle.

Ledvinový syndrom – hyperkalcemie spolu s nadprodukcí $1,25$ (OH) $_2$ D vytvářejí podmínky pro ukládání kalcia v ledvině, k tubulointerstickálnímu poškození nebo nefrolitiáze.

Arteriální hypertenze – vzniká v důsledku kalcium-indukované vazokonstrikce, někdy i trvalého charakteru; **peptický vřed a akutní pankreatitida** souvisejí s enzymatickou aktivací (viz výše) (4). **Mozková dysfunkce** postupně progreduje až do komatózního stavu. Mortalita je vysoká a u mužů a žen srovnatelná (1,7, respektive 1,85).

Lokalizace adenomu paratyreoidey

Metodou první volby je MIBI scintigrafie s použitím Tc99m (časná a pozdní fáze vychytávání izotopu). Při neúspěchu MIBI provádíme ultrazvukové vyšetření s kontrastem, který zobrazí typickou vaskulaturu příštítného tělíska. Ideálními metodami jsou MRI nebo CT s cíleným odběrem tkáně k cytologickému vyšetření a stanovením koncentrace PTH, jež bývá u adenomů extrémně vysoká.

Léčba PHPT

Dlouhodobé remise lze docílit paratyroidektomií u 96 % nemocných. Jednoznačně

indikována je při kalcémii $> 3,5$ mmol/l, opakovaně prokázané hyperkalciurii (> 400 mg/den), poklesu C_{kr} o více než 20 % a při T-skóre kostní denzity (DXA) nižší než -2,5. Indikací k chirurgické léčbě jsou také nefrolitiáza, proběhlá epizoda hyperkalcemické krize a věk pacienta pod 50 let. Provádí se radikální exstirpace adenomu s bilaterální explorační krcí a identifikací všech příštítných tělísek. V případě hyperplázie se provádí subtotální paratyroidektomie. Při extrémní nebo déletrvající hypokalcémii je výkon doplněn autotransplantací části odebrané tkáně. Minimální (laparoskopické) výkony jsou možné jedině v případě zřetelně ohraničeného adenomu a možnosti monitorování hladin PTH v průběhu operace. V rámci prevence pooperační hypokalcemie je doporučena předoperační substituce vitamínu D (5).

Léčba asymptomatických forem PHPT

spočívá v paratyroidektomii nebo v konzervativním postupu, který volíme zvláště v případě kontraindikace radikální léčby. Přestavbu kosti lze tlumit bisfosfonáty nebo raloxifenem (modulátor estrogenních receptorů). Žádný z těchto preparátů však nesníží kalcemii ani hladinu PTH. Kalcimimetikum (cinacalcet) naopak sníží kalcemii i hladinu PTH, ale neovlivní přestavbu kosti ani její denzitu. Proto je vhodná kombinace těchto farmak podle převažujícího postižení. Ve všech případech se doporučuje kličkové diuretikum, vyloučení vysokokalciové i nízkokalciové diety a suplementace vitamínu D (4, 5).

Familiární hyperparatyreóza

Představuje zhruba 10 % případů hyperkalcemie. Vzniká v rámci mnohočetné endokrinní adenomatózy (MEN) I nebo MEN II. V prvním případě většinou onemocní osoby mladší 65 let, i když se MEN I může manifestovat i u dětí. Příčinou je autosomálně dominantní mutace lokalizovaná na chromosomu 11. Kromě hyperparatyreózy mají postižení často tumory pankreatu v důsledku aktivace gastrinu (Zolinger-Ellisonův syndrom) (30–80 %), prolaktinomy (15–50 % případů), vzácněji akromegalii nebo Cushingovu nemoc. V případě MEN II kromě primární hyperparatyreózy (50 %) a medulárního karcinomu tyreoidey bývá často diagnostikován feochromocytom. MEN II se vyvíjí na základě mutace v genu RET onkogen. Jmenované přidružené endokrinopatie jsou diagnostikovány většinou v rámci skríníngu v rodinách pacientů s medulárním karcinomem. Hyperparatyreóza v rámci MEN II se může manifestovat jako lokalizovaný čelistní tumor. Vzácně byly popsány případy

hyperkalcemie a závažné epilepsie s epizodami status epilepticus (2).

Terciární hyperparatyreóza

Příčinou hyperplázie a později adenomu paratyreoidey bývá nejčastěji deficit vitamínu D nebo rezistence na $1,25$ (OH) $_2$ D. Je běžným nálezem u pacientů s chronickým selháváním ledvin. Léčba je chirurgická.

Familiární hypokalciurická hyperkalcemie (FHH)

Je důsledkem patologické regulace hladin kalcia při inaktivační mutaci v genu pro calcium-sensing receptor (CASR), jejímž důsledkem je povšechná hyposenzitivita tkání na kalciový signál. Kompenzačně dochází k hyperkalcemii a hypokalciurii. Dědičnost u této choroby je autosomálně dominantní (6). V porovnání s PHPT má FHH hladiny PTH v séru normální nebo lehce nad horní hranicí normy. Hlavním rozlišovacím kritériem je nízká clearance kalcia a především nízká exkreční frakce kalcia ($EFCa = \text{clearance kalcia} / \text{clearance kreatininu}$ bývá nižší než 0,020). Senzitivita tohoto měření je 98 % (6). Adenom paratyreoidey lokalizačními vyšetřeními nelze prokázat. Chirurgická explorace krku je u FHH kontraindikována (pozor na vysoké riziko zbytečné operace při diagnostické chybě). Byly však popsány vzácné případy kombinace primární hyperparatyreózy a FHH (7). Protože u heterozygotů jde o onemocnění benigní, nevyžaduje léčbu. V případě hypovitaminózy D lze vyšší hladiny PTH snížit suplementací vitamínu D (8).

Mutace v genu pro CASR

Zatím bylo popsáno zhruba 250 mutací v CASR. Dvě nové inaktivační mutace u nás popsaly Obermannová, et al. (9) a Zajíčková, et al. (8). U homozygotů se mutace manifestují jako závažná neonatální hyperparatyreóza. V léčbě jsou teoreticky indikována kalcimimetika (cinacalcet, R-568) (10). Vzácnější aktivační mutace se manifestuje jako hypokalcemie s hyperkalciurií. Dobře odpovídá na kalcilytika.

Karcinom paratyreoidey

Jde o velmi vzácné, často geneticky podmíněné onemocnění, manifestující se jako izolovaná familiární hyperparatyreóza nebo MEN I. Vyvolávajícími faktory mohou být vlivy zevní (radioterapie v oblasti krku). Typický je palpační nález tuhé rezistence v oblasti krku, která může budít podezření na nodulární tyreoidální tkáň (11). Diagnóza je potvrzena typickým cytologickým obrazem a pooperační histologií. Léčba spočívá

ve včasné blokované resekci a odstranění metastáz (nejčastěji plíce). Rekurence do 3 let je kolem 50%. Proto se po operaci přistupuje k radioterapii a chemoterapii. Součástí léčebného postupu je korekce hyperkalcemie a aplikace kalcimimetika.

Hyperkalcemie při malignitách

V nepřítomnosti metastáz je důsledkem nadprodukce PTHrP v nádorové tkáni (mamma, plíce, ovarium, cervix, esofagus, nádory v oblasti hlavy a krku, močový měchýř). Hladiny PTH jsou nízké. Protože PTHrP stimuluje resorpci kosti, ale neovlivní její novotvorbu, hladina isoALP bývá normální. V případě Hodgkinova tumoru a lymfomů je patogenetickým faktorem vysoká produkce $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. EFCa bývá nižší než u primární hyperparatyreózy.

Hyperkalcemie ve fázi kostních metastáz souvisí s osteolýzou v důsledku nadprodukce PTHrP metastatickou tkání. Při difúzním postižení skeletu, nejčastěji při myelomu, jsou proresorpčním faktorem cytokiny. Léčba spočívá v podávání bisfosfonátů (zolendronat).

Hyperkalcemie při granulomatózních chorobách (intoxikace endogenním D hormonem)

Vzniká v důsledku hyperaktivace 1α -hydroxylázy makrofágy a monocyty granulomatózní tkáně a selhání autoregulační inhibice tohoto enzymu. Zatímco hladiny PTH v séru jsou suprimovány a PTHrP neměřitelný, hladiny $1,25(\text{OH})\text{D}$ bývají na horní hranici normy, nebo „nepřiměřeně normální k dané kalcémii“ (12, 13). Hyperkalcemie bývá pozorována u sarkoidózy, tuberkulózy, histiocytózy X, kandidiázy, histoplazmózy, Wegenerovy a silikónové granulomatózy, Crohnově nemoci a u Hodgkinského i non-Hodgkinského lymfomu.

Krokový diagnostický postup u hyperkalcemických stavů

Jako první krok po zjištění hyperkalcemie je třeba korigovat dehydrataci pacienta. Hyperkalcemii potvrdíme stanovením ionizovaného kalcia. Vyloučíme vliv léků, které mohou kalcémii zvýšit (thiazidy, vitaminy D a A, lithium, theofylin). Hladinu ionizovaného kalcia opět změříme za 48–72 hodin. Přetrvává-li hyperkalcemie, a je-li hladina PTH vysoká, jde pravděpodobně o primární/terciární hyperparatyreózu. Je-li hladina PTH v séru nízká, zaměříme pozornost na možnou granulomatózní chorobu a zvážíme pravděpodobnost malignity a endokrinopatie. Při hypokalcemii je naléhavé podezření na familiární hypokalciurickou hyperkalcemii. Protože měření kalcie je zatíženo vysokou chybou, stanovíme EFCa.

Závěrem lze konstatovat, že hyperkalcemie je patogeneticky pestrý, dlouho asymptomatický a někdy i život ohrožující stav. Může upozornit na závažná a dosud nemá onemocnění, a to i v jejich iniciační fázi. Měření kalcemie proto patří k základním vyšetřením v interní medicíně.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023761 (Endokrinologický ústav, Praha).

Literatura

1. Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol* 2011; 31: 535–541.
2. Kaptein S, Risselad AJ, Boerma EC, et al. Life-threatening complications of vitamin D intoxication due to over-the-counter supplements. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 460–462.

3. Del Porto F, Proietta M, Kverech A, et al. Hypercalcaemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 758–762.
4. Pyram R, Mahajan G, Glosa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas* 2011; 70: 246–255.
5. Bollerslev J, Marxovci C, Sosa M, et al. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165–164: 851–864.
6. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 359–370.
7. Eldeiry LS, Ruan DT, Brown EM, et al. Primary hyperparathyroidism and FHH: Relationships and Clinical Implications. *Endocr Pract*, 2012; Jan 9 (Epub ahead of print).
8. Zajíčková K, Vrbíková J, Canaff L, et al. Identification and functional characterization of a novel mutation in the calcium-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcaemia. Modulation of clinical severity by vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2616–2623.
9. Obermannova B, Banghova K, Sumnik Z, et al. Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to a heterozygous inactivating mutation in the CASR gene. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 569–573.
10. Lu JY, Yang Y, Gnacadja G, et al. Effect of the calcimimetic R-568 [3-(2-chlorophenyl)-N-((1R)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl)-1-propanamine] on correcting inactivating mutations in the human calcium-sensing receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 775–786.
11. Mandal PK, Ray S, Basu N. Parathyroid carcinoma uncovering the enigma: Case report and review of literature. *J Cytol* 2011; 28: 223–225.
12. Kallas M, Green F, Hewison M, et al. Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcaemia: a case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3111–3117.
13. Shrayyef MZ, DePapp Z, Cave WT, et al. Hypercalcaemia in two patients with sarcoidosis and *Mycobacterium avium* intracellulare not mediated by elevated vitamin D metabolites. *Am J Med Sci*, 2011; 342: 336–340.

*Článek přijat redakcí: 17. 4. 2012
Článek přijat k publikaci: 21. 6. 2012*

prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.
*Endokrinologický ústav, Praha
Národní 8, 116 94 Praha 1
izofkova@endo.cz*