

Hyperkalcemie: na co je třeba myslet a jaká vyšetření provést?

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK Praha

Normální koncentrace kalcia pro řadu fyziologických procesů v těle je nesmírně důležitá a za normálních okolností je pozoruhodně konstantní mezi 2,2–2,6 mmol/l. Přibližně polovina celkového kalcia v séru je vázaná na bílkoviny, především albumin. Hyperkalcemie vzniká, když vstup kalcia do krve je větší než jeho ztráta. To se objevuje při nadměrné kostní resorpci, excesivní resorpci kalcia zažívacím traktem a abnormální vazbě kalcia na proteiny, což vede k zvýšení hladiny kalcia v krvi, která převyší kapacitu ledvin kalcium odstranit do moči. Stálost hladin kalcia v krvi pak kontrolují tři kalcitropní hormony, a to parathormon (PTH), aktivní metabolit vitaminu D kalcitriol a kalcitonin. Klinický obraz hyperkalcemie kolísá od mírné asymptomatické s biochemickými abnormalitami stanovenými rutinním vyšetřením, až po život ohrožující hyperkalcemii vyžadující léčbu na jednotce intenzivní péče. Dvě nejčastější příčiny hyperkalcemie jsou PHPT a nádorové onemocnění. PHPT je onemocnění způsobené zvýšenou produkcí PTH adenomem jednoho nebo více příštítných tělísek (85 %), nebo hyperplazií příštítných tělísek (11 %). Hyperkalcemie působená nádory se vyskytuje až u 30 % nemocných s nádorovým onemocněním. Je obvykle důsledkem zvýšené kostní resorpce u nemocných s kostními metastázami. Tři hlavní mechanismy vedoucí k hyperkalcemii jsou PTHrP (parathormonu podobný peptid), lokální faktory a kalcitriol. Ke skupině hyperkalcemií způsobených PTH mimo PHPT patří chronické podávání lithia se zvětšením příštítných tělísek, terciární hyperparatyreóza u chronické sekundární hyperparatyreózy a ektopická produkce PTH. Léčba závisí na závažnosti hyperkalcemie a na klinickém obraze. Většina léčebných mechanismů směřuje ke snížení resorpce kalcia z kosti, zvýšení calciurie a snížení resorpce kalcia střevem. U nemocných s PHPT a hyperkalcemií je lékem první volby paratyroidektomie. Kalciomimetika, látky, které působí na kalciové receptory v buňkách příštítných tělísek, mohou být úspěšné v léčbě PHPT. Hyperkalcemii vyvolanou nadměrnou osteolytickou resorpcí je možno ovlivnit bisfosfonáty, které by měly být podávány cestou nitrožilní ve větším volumu fyziologického roztoku.

Klíčová slova: primární hyperparatyreóza, nádorová hyperkalcemie, diferenciální diagnóza hyperkalcemie, léčba.

Hypercalcemia – differential diagnosis and available medical therapy

Normal level of calcium for many physiological processes in the body is extremely important and under normal circumstances, it is remarkably constant between 2.2 to 2.6 mmol/l. Approximately half of the total calcium in serum is bound to proteins, primarily albumin. Hypercalcemia arises when the entry of calcium into the blood is greater than its loss. This occurs when excessive bone resorption, excessive resorption of calcium from the gastrointestinal tract, and abnormal calcium binding to proteins leading to increased levels of calcium in the blood that exceed the capacity of the kidneys to remove calcium in the urine. Constant level of calcium is controlled by three calcitrophic hormones, parathyroid hormone (PTH), active metabolite of vitamin D (calcitriol) and calcitonin. The clinical picture of hypercalcemia varies from mild asymptomatic with just biochemical abnormalities determined by routine biochemical testing, to life-threatening hypercalcemia requiring treatment in intensive care unit. The two most common causes of hypercalcemia are PHPT and cancer. PHPT is a disease caused by increased production of PTH by adenoma of one or more of the parathyroid glands (85 %) or parathyroid hyperplasia (11 %). Hypercalcaemia caused by tumors occurs in up to 30 % of patients with cancer. It is usually the result of increased bone resorption in patients with bone metastases. Three main mechanisms leading to hypercalcemia are PTHrP (parathyroid hormone like peptide), local factors and calcitriol. To a group of hypercalcemia caused by PTH beside PHPT belong chronic administration of lithium with an enlarged parathyroid glands, tertiary hyperparathyroidism in chronic secondary hyperparathyroidism and ectopic production of PTH. Treatment depends on the severity of hypercalcemia and the clinical picture. Most of therapeutic mechanisms is tending to decrease the resorption of calcium from bone, increased calciuria and decrease gut absorption of calcium. In patients with PHPT and hypercalcemia is the drug of first choice parathyroidectomy. Calciomimetics are substances that act on calcium sensing receptors in cells of the parathyroid glands and can be successful in the treatment of PHPT. Hypercalcemia induced by excessive osteolytic resorption is successfully treated with bisphosphonates which should be administered intravenously in saline.

Key words: primary hyperparathyroidism, tumor induced hypercalcemia, differential diagnosis of hypercalcemia, therapy.

Interní Med. 2011; 13(7 a 8): 314–317

Hyperkalcemie je definována jako hladina sérového kalcia větší než 2 SD na normální hladinu sérového kalcia v dané laboratoři, kde se provádí jeho stanovení. Hranice normálního rozmezí je většinou do 2,6 mmol/l. Normální koncentrace kalcia pro řadu fyziologických

procesů v těle je nesmírně důležitá a za normálních okolností je pozoruhodně konstantní mezi 2,2–2,6 mmol/l. Přibližně polovina celkového kalcia v séru je vázaná na bílkoviny, především albumin. Malé množství celkového kalcia je komplexováno s citrátem nebo sulfátem.

Zbývající část celkového kalcia cirkuluje v těle jako volný kalciový iont (ionizované kalcium). **Jde nepochybně o nejpřesnější ukazatel hladiny kalcia, metoda je ale málo dostupná a je náročná na přesný odběr.** Je vitálně důležitým druhým poslem a je nezbytný pro srážení krve,

svalovou kontrakci, pro funkci nervů a řadu buněčných aktivit.

U řady chronických onemocnění může dojít k redukcí sérového albuminu. Za těchto podmínek celkové kalcium může být sníženo, zatímco ionizované kalcium zůstává normální. Na druhé straně falešně zvýšené celkové kalcium může být výsledkem zvýšené hladiny sérového albuminu při dehydrataci nebo hemokoncentraci (pseudohyperkalcemie).

Poruchy acidobazické rovnováhy mají vliv na ionizované, ale ne na koncentraci celkového kalcia. Acidóza zvyšuje ionizované kalcium snížením vazebné schopnosti kalciových iontů na albumin, zatímco alkalóza snižuje ionizované kalcium zvýšenou vazbou kalciových iontů na albumin.

Hladina sérového kalcia je velice úzce regulována vstupy ionizovaného kalcia do a mimo čtyři **fyziologické prostory** – kost, ledviny, střeva a sérové proteiny. Hyperkalcemie vzniká, když vstup kalcia do krve je větší než jeho ztráta. To se objevuje při nadměrné kostní resorpci, excesivní resorpci kalcia zažívacím traktem a abnormální vazbě kalcia na proteiny, což vede ke zvýšení hladiny kalcia v krvi, která převyší kapacitu ledvin kalcium odstranit do moči. Méně často vidíme, že při normálním vstupu kalcia do extracelulární tekutiny vznikne hyperkalcemie jako příčina poškození vylučování kalcia ledvinami nebo poškození mineralizace kosti.

Stálost hladin kalcia v krvi pak kontrolují tři kalcitropní hormony, a to parathormon (PTH), aktivní metabolit vitamínu D kalcitriol a kalcitonin.

Zvýšená kostní resorpce osteoklasty je nejčastěji se vyskytující patogenetický mechanismus hyperkalcemie. Osteoklasty jsou stimulovány parathormonem (PTH), parathormonu podobným proteinem (PTHrP) a aktivním metabolitem vitamínu D kalcitriolem. Celá řada cytokinů (interleukin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6), TNF (tumory nekrotizující faktor), lymfotoksin a TGF α (transformující růstový faktor) rovněž stimuluje osteoklastickou resorpci sama nebo ve spolupráci s PTHrP (1).

Tělo je ale dobře chráněno před hyperkalcemií. Při vstupu ionizovaného kalcia přes kalcium senzitivní receptor se potlačí sekrece parathormonu a tím i tvorba aktivního metabolitu vitamínu D kalcitriolu. Rovněž hyperkalcemie stimuluje C buňky štítné žlázy k výdeji kalcitoninu. Tyto hormonální změny pak korigují sérové kalcium snížením střevní absorpce, kostní resorpcí a ledvinou reabsorpcí kalcia.

Klinický obraz hyperkalcemie

Klinický obraz hyperkalcemie kolísá od mírné asymptomatické s biochemickými abnormalitami stanovenými rutinním vyšetřením, až po život ohrožující hyperkalcemii vyžadující léčbu na jednotce intenzivní péče.

Hyperkalcemie působí přímo na nefron a brání normální reabsorpci vody. Interferuje s akcí antidiuretického hormonu v distálním tubulu ledvin a působí jednu z forem nefrogenního diabetes insipidus, jehož výsledkem je polyurie. K prohloubení rozvratu pak přispívá nauzea a zvracení vedoucí k redukcí extracelulární tekutiny spojená s redukcí glomerulární filtrace a dalším zhoršováním hyperkalcemie. Rovněž imobilizace nemocného přispívá k kostní resorpci.

Nejčastější klinické příznaky hyperkalcemie jsou poruchy nervového systému a funkcí zažívacího traktu. Z **neuromuskulárních** příznaků se u nemocných vyskytuje únava, svalová slabost, letargie, křeče, zmatenost, delirium a zřídka kóma. K příznakům postižení **trávicího traktu** patří nevolnost, anorexie, zvracení, bolest břicha (vzácně na podkladě pankreatitidy nebo duodenálního vředu, zde je nutno pomyslet na primární hyperparatyreózu) a zácpa. Vlivem hyperkalcemie dochází ke zvýšené sekreci gastrinu a tvorbě žaludečních štáv.

Z **renálních příznaků** vlivem hyperkalcemie dochází k polyurii a následně k žízní (polydipsie). Hyperkalcemie může způsobit ukládání kalcia v dutém systému ledvin (nephrolitiasis), obstrukci dutého systému a ledvinou selhání. Komplikací dlouhotrvající hyperkalcemie je ukládání kalciofosfátových komplexů do měkkých tkání, jakou je interstitium ledvin (nefrokalcinóza), stěny tepen, srdečního převodního systému, kůže, rohovka a žaludeční mukóza. Problém se zhoršuje u nemocných s vyšší hladinou fosfátů.

Výrazné jsou **příznaky srdeční**. Mohou se objevit poruchy rytmu – tachyarytmie, bradyarytmie nebo poruchy vedení typu blokády převodu. Charakteristické pro hyperkalcemii jsou změny na EKG, kde nacházíme zkrácení QT – intervalu a případné snížení ST segmentu. Vysoká hyperkalcemie může vést k zástavě srdce v systole.

Extraskeletální kalcifikace jsou jen zřídka viděny u nemocných s nádory, protože hyperkalcemie se většinou vyvine rychle a netrvá dlouho pro maligní průběh onemocnění. Metastázy nádoru do skeletu mohou působit výraznou celodenní bolest.

Neléčení nemocní s **hyperkalcemií rovnou nebo větší než 3,7 mmol/l** se manifestují ko-

matózním stavem, hypotenzí, ledvinou selháním a rozsáhlými heterotopními kalcifikacemi, srdečním selháním nebo sklonem k venózní trombóze, kde zvláště nebezpečná je trombóza ledvinou ven.

Nicméně je nutné zdůraznit, že přítomnost nebo chybění klinických symptomů závisí na hladině kalcemie a rychlosti jejího nástupu. Většina nemocných nemá žádné klinické příznaky při kalcemii kolem 2,7–3,0 mmol/l, je-li hyperkalcemie déletrvající. I zde jsou ale velké individuální rozdíly.

Je-li hyperkalcemie potvrzena, musí být stanovena její příčina. Mechanismem, který vedl k hyperkalcemii, může být:

- zvýšená kostní resorpce (PHPT, malignita, granulomatózní nemoci, imobilizace, hyperthyreóza a intoxikace vitamínem A nebo D), nebo jde o zvýšenou absorpci kalcia střevem (PHPT, granulomatózní nemoci, intoxikace vitamínem D)
- snížené vylučování kalcia ledvinami (ledvinou selhání, snížení cirkulujícího volumu, PHPT, familiární hypokalcemická hyperkalcemie, thiazidy a lithium)
- snížená kostní novotvorba (imobilizace)

Z tohoto přehledu mechanismů vedoucích k hyperkalcemii jsou primární hyperparatyreóza (PHPT) a nádorové onemocnění její příčinou v 90 %. PHPT je většinou chronické onemocnění trvající měsíce, zatímco u maligního onemocnění hyperkalcemie může být časným příznakem. PHPT je nyní daleko častěji diagnostikována díky možnosti stanovení iPTH a je častější u žen než u mužů a u starších než u mladších jedinců. Diferenciální diagnóza mezi dvěma hlavními skupinami hyperkalcemie je na podkladě plazmatické hladiny cirkulujícího parathormonu. Hyperkalcemie se zvýšeným nebo v horní části normálního rozpětí imunoaktivním parathormonem (iPTH) je vysoce podezřelá z PHPT. Naopak je-li koncentrace iPTH v dolní části normálního rozpětí iPTH, přicházejí v úvahu jiné příčiny hyperkalcemie (2).

Hyperparatyreóza

PHPT je onemocnění způsobené zvýšenou produkcí PTH adenomem jednoho nebo více příštítných tělísek (85 %) nebo hyperplazií příštítných tělísek (11 %).

Hyperplazie se může objevit v souvislosti s mnohočetnou endokrinní neoplazií MEN typ I nebo II. Jde o vzácné onemocnění, při němž je současně postiženo několik endokrinních žláz. Velice vzácný je karcinom příštítných tělísek.

Vykazuje všechny známky PHPT, ale jeho průběh je zpravidla velmi těžký s kalcemií většinou větší než 3,5 mmol/l, vysokým iPTH a rychlou progresí.

PHPT je 5krát častější u žen než u mužů ve věku nad 60 let. Zvláště ženy v perimenopauze a postmenopauze s hyperkalcemií jsou vysoce podezřelí na PHPT.

V klinickém obraze je častou komplikací postižení ledvin, především nefrolitiázou, nefrokalcinózou, uroinfekcí a poškozením ledvinových funkcí.

Kostní změny vyvolané nadbytkem PTH jsou nazývány hyperparatyreózní osteodystrofií. Hyperparatyreózní osteodystrofií je sice generalizované onemocnění, nepostihuje skelet rovnoměrně, některé části zůstávají neporušené, na jiných kostech jsou naopak nahromaděny charakteristické změny všeho druhu.

S rozvojem medicíny, a především biochemických stanovení se stále více setkáváme s takzvanou asymptomatickou formou PHPT diagnostikovanou jako hyperkalcemie, hypofosfatemie a zvýšený iPTH (3).

Diagnostické možnosti stanovení diagnózy PHPT se opírají o diagnostiku podle klinického obrazu onemocnění, diagnostiku biochemickou, rentgenologickou a konečně histologickou (4).

Při stanovení diagnózy PHPT je operační výkon prvořadým léčebným postupem. Význam chirurgického léčení je především v tom, že nabízí definitivní řešení, je bezpečné a vysoce účinné (5).

Hyperkalcemie působená nádory se vyskytuje až u 30 % nemocných s nádorovým onemocněním. Je obvykle důsledkem zvýšené kostní resorpce u nemocných s kostními metastázami. Tři hlavní mechanismy vedoucí k hyperkalcemii jsou PTHrP (parathormonu podobný peptid), lokální faktory a kalcitriol. Tumory, jež působí hyperkalcemii, jsou karcinom prsu (20–40 %), karcinom plic (5–15 %), plasmocytom více než 30 % a lymfom (2 %). Většina nemocných s hyperkalcemií způsobenou nádorem má pokročilé onemocnění s velmi špatnou prognózou (6). Hyperkalcemie spojená s nádory může být klasifikována do 4 skupin. Za prvé jde o lokální osteolytická ložiska s vystupňovanou osteolýzou vedoucí k hyperkalcemii. Faktory, které vedou k hyperkalcemii, jsou interleukin 1 a 6, TNF, prostagladin E2 a RANKL. Jde o plasmocytom, karcinom prsu a lymfomy. Za druhé jde o humorální hyperkalcemii, jež je nejčastější hyperkalcemií u nádorů a je způsobena produkcí PTHrP. Tumory, jež způsobují humorální hyperkalcemii, jsou squamózní karcinomy, karcinomy prsu,

ledvin, močového měchýře a některé lymfomy. PTHrP je schopen vyvolat hyperkalcemii, nacházíme hypofosfatemii, ale pozor i nízkou hladinu kalcitriolu. Nemocní s humorální hyperkalcemií mají větší hyperkalciurii než nemocní s PHPT. Nemocní s PHPT mají zvýšenou kostní resorpci i novotvorbu, zatímco nemocní s humorální hyperkalcemií mají zvýšenou kostní resorpci, ale sníženou kostní novotvorbu. Za třetí některé lymfomy vlastní 1 α hydroxylázu a produkují aktivní formy vitamínu D – kalcitriol, který zvyšuje resorpci kalcia střevem. Konečně za čtvrté jde o ektopickou produkci PTH.

Osteoklasty maligního onemocnění jsou stimulovány stejnými faktory, jaké se účastní normální kostní resorpce (7). Některé tumory jsou schopny produkovat přímo RANKL (myelom, karcinom prostaty nebo leukemie s T buňkami). Hlavním faktorem rozlišujícím nádorovou hyperkalcemii od hyperkalcemie u PHPT je hladina sérového PTH. Ta je u nádorové hyperkalcemie většinou výrazně potlačena. Rovněž sérový fosfor je velice důležitý ukazatel příčiny hyperkalcemie. Nízký sérový fosfor s nízkým iPTH je u hyperkalcemie suspektní z vyšší hladiny PTHrP. Na druhé straně, je-li sérový fosfor zvýšen u hyperkalcemie s potlačenou sekrecí PTH, je nutno hledat další příčiny hyperkalcemie. Stanovení PTHrP je stále v České republice velkým problémem.

Při stoupání hladiny kalcemie se snižuje vstřebávání vody a dochází k polyurii. Ztráta vody vede pak ke zvýšené resorpci sodíku a kalcia proximálním tubulem ledvin a dále se zvyšuje koncentrace kalcia. Hyperkalcemie spojená s nízkou nebo nejistitelnou hladinou iPTH je téměř vždy spojena s nádorem jako příčinou hyperkalcemie.

Skupina hyperkalcemií způsobených parathormonem mimo primární hyperparatyreózu

Do této skupiny patří familiární benigní hypokalciurická hyperkalcemie, chronické podávání lithia se zvětšením příštítných tělísek, terciární hyperparatyreóza u chronické sekundární hyperparatyreózy a ektopická produkce PTH. U terciární hyperparatyreózy jde o autonomní funkci příštítného tělíska, které vzniklo na podkladě dlouho trvající sekundární hyperparatyreózy. Nejčastější příčinou je chronická ledvinová insuficience, kde snížená hladina kalcitriolu, hypofosfatemie a hypokalcemie vedou k chronické stimulaci tkáně příštítných tělísek.

Familiární benigní hypokalciurická hyperkalcemie je raritní autosomálně dominantní onemocnění, kde nacházíme hyperkalcemii

s normální **nebo lehce zvýšenou** hladinou PTH a relativní hypokalciurii. Jde o parciální necitlivost příštítných tělísek a ledvinových tubulů na vliv extracelulárního kalcia. Jde o poruchu na kalcium citlivého receptoru v tkáních příštítných tělísek a ledvinových tubulů. Nemocní s touto poruchou jsou bez příznaků, žijí normálním životem a nemají většinou žádné kostní nebo ledvinové komplikace (8).

Mezi časté hyperkalcemie nepůsobené PTH patří zvýšená hladina aktivního metabolitu vitamínu D kalcitriolu při granulomatózních onemocněních. U **granulomatózních** onemocnění (sarkoidóza, tuberkulóza, beryklióza, histoplasmóza a kokcidiomykóza) dochází ke zvýšení hladiny kalcitriolu při zvýšené konverzi kalcidiolu na kalcitriol. Buňky těchto onemocnění vlastní 1 α hydroxylázu, která mění kalcidiol na kalcitriol. Neléčená sarkoidóza má hyperkalciurii ve 40–50 % a hyperkalcemii v 10 %. Hladina PTH v krvi je nízká (9).

Dále sem patří **tyreotoxikóza**, Graves Basedova choroba nebo tyreotoxikóza vyvolaná nadměrným podáváním hormonů štítné žlázy. Jde o hyperkalcemii, která má příčinu ve vysokém kostním obratu, jež je způsoben přímým účinkem tyroxinu na osteoklasty s následnou resorpcí kosti. Minimální zvýšení sérového kalcia je uváděno u 23 % nemocných s hypertyreózou. Sekrece PTH je potlačena a často jsou zvýšeny alkalické fosfatázy (10).

Hyperkalcemie způsobená léky: Předávání **vitaminem D** může vést k dlouhodobému zvýšení sérového kalcia. Kalcitriol jako nejaktivnější metabolit vitamínu D má však poločas jen 6 hodin, takže přerušované podávání tohoto preparátu vede k rychlé úpravě hladiny kalcia.

K hyperkalcemii může vést podávání větších dávek vitamínu A, thiazidová diuretika (11) (zvýšení reabsorpce kalcia tubulem), estrogeny, androgeny, intoxikace hliníkem, aminofylin (12).

Léčba závisí na závažnosti hyperkalcemie a na klinickém obraze. Při mírné hyperkalcemii (kalcemie do 3,0 mmol/l) je nutný dostatek tekutin a vynechání léků zvyšujících kalcemii. Těžší hyperkalcemie (3,2 až 3,7 mmol/l) musí být léčena velice agresivně na jednotce intenzivní péče (13). Hyperkalcemie nad tuto hladinu je pak přímo život ohrožující. Většina léčebných mechanismů směřuje ke snížení resorpce kalcia z kostí, zvýšení kalciurie a snížení resorpce kalcia střevem. Velice důležité je porozumět mechanismu vzniku hyperkalcemie. Hyperkalcemie způsobená nádory je způsobená většinou nadměrnou kostní resorpcí, a proto omezování resorpce kalcia střevem má jen minimální účinek.

Naopak hyperkalcemie způsobená intoxikací vitamínem D s vystupňovanou resorpcí kalcia střevem, omezení resorpce kalcia střevem významně přispívá ke snížení kalcemie (14).

Protože hyperkalcemie vede k dehydrataci v léčbě, je na prvním místě hydratace nemocného. Snažíme se dodat tekutiny per os, není-li to možné, pak intravenózně 3–6 litru fyziologického roztoku denně podle měření CVP. Sodík snižuje reabsorpci kalcia a tím zvyšuje kalcii. Při správné hydrataci (množství moči kolem 3000 ml) je pak možné užít nitrožilně v dávce 40 až 80 mg každé 2 až 4 hodiny **furosemid**, který působí snížené vstřebávání natria a kalcia v ledvinách. Tato léčba sníží kalcemii o 0,5 až 1,0 mmol/l.

U nemocných s PHPT a hyperkalcemií je lékem první volby paratyroidektomie. Kalciummimetika jsou látky, které modulují kalciové receptory (kalcium sensing receptor CaSR) v buňkách příštítných tělísek a tak zvyšují citlivost ke kalcii, jsou úspěšné u PHPT. Vedou k poklesu syntézy a vylučování PTH a ke snížení proliferační aktivity buněk příštítných tělísek (**cinacalcet Mimpara Amgen, R 568 telcalcet**) (15, 16).

Hyperkalcemii, jež je způsobena zvýšenou kostní resorpcí, je možno ovlivnit bisfosfonáty, které by měly být podávány cestou nitrožilní ve větším volumu fyziologického roztoku. Bisfosfonáty obsahující dusík působí na osteoresorpci na úrovni farnesyl pyrofosfatázy, zatímco ty, které dusík neobsahují, působí na úrovni inaktivní ATP. Bisfosfonáty působí přímo na aktivitu osteoklastů, působí jejich apoptózu. Při léčení hyperkalcemie způsobené vystupňovanou osteoresorpcí u nádorů bisfosfonáty snižují produkci interleukinu 6 buňkami kostní dřeně a zvyšují produkci osteoprotegerinu v osteoblastech. Vedle toho snižují tvorbu nových osteoklastů a snižují jejich aktivitu, brání nádorovým buňkám k přilnutí ke kosti a proliferaci, dělají apoptózu osteoklastů a zvyšují apoptózu nádorových buněk (17). **Pamidronát (Pamitor)** podáváme i. v. 60 až 90 mg během 4 hodin jednorázově u nemocných s hyperkalcemií v rozmezí 3,0 až 3,4 mmol/l se sledováním poklesu kalcemie. U nemocných s kalcemií nad 3,5 mmol/l je možné použít dávku až 90 mg

i. v. **Zoledronát (Zometa)** se používá v infuzi v dávce 4 nebo 8 mg podle tíže hyperkalcemie.

Ibandronat (Bonviva) se podává v dávce 0,2 až 6 mg v 4hodinové infuzi rovněž podle závažnosti hyperkalcemie (18).

Kalcitonin je hormon tvořený parafolikulárními buňkami štítné žlázy. Působí útlum resorpce kosti navozené aktivitou osteoklastů. Používá se k léčbě bolesti kostních metabolických onemocnění s vysokou aktivitou osteoklastů. Navozuje hypokalcemii a analgezii pravděpodobně přímým účinkem na mozkové oblasti, kde se odehrává vnímání bolesti. Podáváme 200 IU lidského kalcitoninu s. c. nebo i. v. každých 6 hodin jako rychlou, ale krátkodobou blokádu kostní resorpce.

Tam, kde neuspějeme s léčbou léky, je nutné zahájit léčbu **hemodialýzou**.

Jako podpůrný lék bránící vstřebávání kalcia střevem je možné použít kortikoidy. Glukokortikoidy inhibují tvorbu kalcitriolu a tím střevní resorpci kalcia. Jsou úspěšné u hyperkalcemií způsobených plazmocytomem, granulomatózními onemocněními a leukemií.

Zjišťování příčin hyperkalcemie

- Zjistit anamnézu (podávání vitamínu D, imobilizace, symptomy rakoviny, familiární hyperkalcemie)
- Stanovit PTH, kalcium a fosfát v séru
- Je-li hladina PTH zvýšená nebo vysoká a je-li přítomná hyperkalcemie a hypofosfatemie, je diagnóza PHPT na 90 % jistá
- Je-li hladina PTH snižovaná, je nutné změřit kalcidiol, což může potvrdit diagnózu humorální hyperkalcemie u maligních onemocnění nebo intoxikace vitamínem D
- Při vysoké koncentraci kalcitriolu vysadit vitamin D
- Je-li hyperkalcemie, kalcie je fyziologická a nebo nízká a koncentrace iPTH a metabolitu vitamínu D v normě, jde o familiární benigní hypokalcemickou hyperkalcemii
- Trvá-li hyperkalcemie déle než rok, je malignita jako příčina nepravděpodobná.
- Rychle progredující hyperkalcemie spojená s alterací nemocného je spojená s podezřením na malignitu

Literatura

1. Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and disorders of mineral metabolism. Sixth Edition American Society for Bone and Mineral Research 2006.
2. Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Praha: Grada Avicenum 2003.
3. Mihai R, Wass JAH, Adler P. Asymptomatic hyperparathyroidism need for multicentre studies. Clinical Endocrinology 2008; 68: 155–164.
4. Broulík P, Adámek S, Libánský P, Tvrdouš J. Diagnostika a léčba primární hyperparatyreózy. Interní med. 2007; 3: 130–132.
5. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5353–5361.
6. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005; 352: 373–379.
7. Goltzmann D. Osteolysis and cancer. J Clin. Invest. 2001; 107: 1219–1220.
8. Guarnieri V, Canaff L, Yun FH, et al. Calcium sensing receptor (CASR) mutations in hypercalcemic states: studies from single endocrine clinic over three years. J Clin Endocrinol Metab 2010; 18: 19–29.
9. Myhill PC, Trap BB. Severe hypercalcaemia in sarcoidosis with musculoskeletal involvement. Intern Med J 2009; 39: 207–209.
10. Ashawesh K, Murthy NP, Flad FM. Severe hypercalcemia secondary to factitious thyrotoxicosis. Am J Med 2010; 123: 1–2.
11. Desai HV, Sandhi K, Sharma M, et al. Thiazide-induced severe hypercalcemia: a case report and review of literature. Am J Ther 2010; 17: 234–236.
12. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. J Clin Metab 2005; 90: 6316–6326.
13. Ziegler R. Hypercalcemia crisis. J Am. Soc. Nephrol. 2001; 12(Suppl 17): S3–9.
14. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. Treat Endocrinol 2003; 2: 273–292.
15. Wuthrich RP, Martin D, Bilezikian JP. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. Eur J Clin Invest 2007; 37: 915–922.
16. Čáp J. Léčba primární hyperparatyreózy. Farmakoterapie Remedia 2010; 20: 96.
17. Clezardin P, Fournier P, Bossier S, et al. In vitro and in vivo antitumor effects of bisphosphonates. Current Medicinal Chemistry 2003; 10: 173–180.
18. Woodward EJ, Coleman RE. Prevention and treatment of bone metastasis. Curr Pharm 2010; 16: 2998–3006.

Článek přijat redakcí: 21. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2011

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK Praha
U Nemocnice 1, 128 01 Praha 2
pbrou@lf1.cuni.cz

