

## Postępowanie w przełomie hiperkalcemicznym

Przełom hiperkalcemiczny jest rzadko występującym zespołem klinicznym towarzyszącym ciężkiej hiperkalcemii, przekraczającej zazwyczaj 14 - 15 mg/dl (3.5 - 3.75 mmol/l). Do najczęściej spotykanych jego objawów należą: odwodnienie wywołane poliurią i często prowadzące do ostrego uszkodzenia nerek, osłabienie motoryki przewodu pokarmowego, objawy ze strony centralnego układu nerwowego, ze śpiączką włącznie. Najczęstszymi przyczynami hiperkalcemii, odpowiedzialnymi za ok. 90% jej przypadków, są: pierwotna nadczynność przytarczyc i choroby nowotworowe. Ze względu na duże ryzyko zgonu, w przełomie hiperkalcemicznym niezbędne jest intensywne leczenie polegające na adekwatnym, szybkim nawodnieniu za pomocą soli fizjologicznej, podawaniu kalcytoniny i bisfosfonianów, a w przypadkach zagrożenia życia – stosowaniu hemodializy z użyciem koncentratu bezwapniowego.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 116-117)

### Approach to a patient with hypercalcemic crisis

Although hypercalcemia is a relatively common clinical problem, hypercalcemic crisis occurs rarely. It is defined as serum total calcium above 14-15 mg/dl, accompanied by the characteristic symptoms and signs of severe calcium intoxication such as: polyuria leading to dehydration and oliguric acute kidney injury, gastrointestinal dysfunction, progressive neuropsychiatric disturbances, coma and ultimately death, if left untreated. In more than 90% of cases hypercalcemic crisis is caused by primary hyperparathyroidism or malignancy. As a life-threatening emergency it needs a prompt recognition and an urgent medical care. Aggressive intravenous saline hydration, administration of iv calcitonin and bisphosphonates are the mainstay of the therapy. In any case an immediate hemodialysis against calcium free-dialysate should be considered. The diagnosis of the underlying disease and its treatment should be instituted as soon as possible.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 116-117)

Przełom hiperkalcemiczny jest rzadko występującym zespołem objawów klinicznych towarzyszących ciężkiej hiperkalcemii, przekraczającej zazwyczaj 14 - 15 mg/dl (3.5 - 3.75 mmol/l) [1, 8]. Podstawą rozpoznania hiperkalcemii jest, co najmniej dwukrotne, stwierdzenie podwyższonego stężenia wapnia w surowicy. Najczęściej oznacza się w surowicy stężenie wapnia całkowitego, który stanowi sumę wapnia związanego z albuminami (ok 40-45%) i aktywnego metabolicznie wapnia zjonizowanego. Jednakże w niektórych przypadkach może to dawać zaniżone (w hypoalbuminemii) lub zawyżone (w hiperalbuminemii, w szpiczaku przy obecności paraprotein wiążących wapń - pseudohiperkalcemia) wyniki i wymaga skorygowania względem albumin. W związku z tym, część ośrodków preferuje oznaczanie wapnia zjonizowanego.

W ok. 90% przypadków hiperkalcemia spowodowana jest pierwotną nadczynnością przytarczyc i chorobami nowotworowymi. Do pozostałych przyczyn należą: przyjmowanie dużych dawek preparatów wapnia (u chorych z tzw. *milk-alkali syndrome* lub z niewydolnością nerek), choroby ziarniniakowe (sarkoidoza, gruźlica, niektóre infekcje grzybicze), przyjmowanie niektórych leków (witamin D i A, preparatów litu, tiazydów, teofiliny, estrogenów i anty-estrogenów), tyreotoksykoza, rodzinna hipokalcjiowa hiperkalcemia, długotrwałe unieruchomienie

i rhabdomyoliza z ostrym uszkodzeniem nerek [6]. Przyczyny te jednak rzadko prowadzą do przełomu hiperkalcemicznego.

W obrazie klinicznym przełomu hiperkalcemicznego dominują zaburzenia ze strony centralnego układu nerwowego (niepokój, dezorientacja, nadmierna senność czy śpiączka) i objawy ciężkiego odwodnienia, a starannie zebrany wywiad, w większości przypadków, wykazuje występowanie innych klinicznych cech hiperkalcemii, takich jak: polidypsja, poliuria, zaparcia, bóle brzucha, nudności i wymioty [5, 12]. U osób z chorobą nowotworową, objawy zależne od nowotworu mogą przeważać w obrazie klinicznym i utrudniać rozpoznanie, dopóki nie oznaczy się stężenia wapnia w surowicy, aczkolwiek w niektórych przypadkach, właśnie hiperkalcemia bywa pierwszym sygnałem, skłaniającym nas do poszukiwania nowotworu u danego chorego. Z kolei za rozpoznaniem pierwotnej nadczynności przytarczyc, może przemawiać obecność kamicy moczowej, wapnicy nerek, bólów kości i choroby wrzodowej. Same objawy ciężkiej hiperkalcemii są podobne u wszystkich chorych, zależą jedynie od jej stopnia i szybkości narastania. Najwyższe i najszybciej narastające stężenia wapnia w surowicy obserwuje się w hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego, zarówno w przebiegu guzów litych, jak i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego.

Monika WIELICZKO  
Monika STASZKÓW  
Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedra i Klinika Nefrologii,  
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych;  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

#### Słowa kluczowe:

- przełom hiperkalcemiczny
- pierwotna nadczynność przytarczyc
- nowotwory
- kalcytonina
- bisfosfoniany
- hemodializa

#### Key words:

- hypercalcemic crisis
- primary hyperparathyroidism
- malignancy
- calcitonin
- bisphosphonate
- hemodialysis

---

#### Adres do korespondencji:

Dr n med. Monika Wieliczko  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych;  
Warszawski Uniwersytet Medyczny;  
Tel: 22 5992658,  
fax: 22 5991658;  
e-mail: monfeb@wp.pl

## Cele i metody terapeutyczne

Postępowanie w przełomie hiperkalcemicznym i ciężkiej hiperkalcemii ma na celu: jak najszybsze obniżenie stężenia wapnia w surowicy, nawodnienie chorego, zwiększenie wydalania wapnia z moczem, zahamowanie resorpcji kostnej i jeśli to możliwe – szybkie wdrożenie leczenia choroby podstawowej. Rozpoczynając leczenie należy oszacować stopień zagrożenia życia pacjenta i rozważyć konieczność przeprowadzenia hemodializy.

## Nawodnienie chorego

Przetaczanie dużych objętości soli fizjologicznej i płynów wieloelektrolitowych bezwapniowych jest podstawowym elementem terapii. Uzupełnia ono niedobór wody i elektrolitów (często bardzo duży, wywołany poliurią i wymiotami), a jednocześnie zwiększa nerkowy klirens wapnia, poprzez kompetycyjne hamowanie jego wchłaniania zrotnego w cewkach nerkowych przez sód. Tempo przetaczania płynów powinno wynosić 200-500 ml/godz., w zależności od wydolności serca, nerek i stanu chorego, tak aby diureza utrzymywała się na poziomie 100-150 ml/godz. Po uzyskaniu adekwatnego nawodnienia czy też w przypadku pojawienia się objawów niewydolności serca, można zastosować diuretyki pętlowe, jednak, od czasu większej dostępności do leków antyresorpcyjnych, nie zaleca się ich rutynowego podawania [7]. Należy pamiętać, że tiazdy są w hiperkalcemii przeciwwskazane, gdyż zmniejszają wydalanie wapnia z moczem.

## Leki antyresorpcyjne

**Kalcytonina.** Kalcytonina jest silnym inhibitorem resorpcji kostnej poprzez wpływ na osteoklasty, dodatkowo zmniejsza reabsorpcję jonów, w tym także wapnia, w cewkach nerkowych [4]. Syntetyczną kalcytoninę łososiową stosuje się zwykle w dawce 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc, podając ją domięśniowo lub podskórnie, co 12 godz. (maksymalnie 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc, co 6 godzin). Początek działania kalcytoniny następuje szybko, po 4-6 godz. od podania [2], jednak jej skuteczność jest ograniczona zwykle do 48 godz. w wyniku zjawiska tachyfilaksji, co tłumaczy się zmniejszeniem liczby receptorów dla tego hormonu [13]. W tym okresie można oczekiwać obniżenia stężenia wapnia o ok. 1-2 mg/dl.

**Bisfosfoniary.** Są one analogami nieorganicznych pirofosforanów. Wiążąc się silnie z kryształami hydroksyapatytów kości, hamują ich hydrolizę i uwalnianie wapnia, a jednocześnie stymulują apoptozę osteoklastów [11]. W odróżnieniu od kalcytoniny, bisfosfoniary dają bardziej długotrwały efekt, rozwijając maksymalne działanie ok. 2-4 doby od podania. Są więc szczególnie korzystne w stanach przebiegających z nadmierną resorpcją kostną, w których usunięcie przyczyny w najbliższym czasie nie będzie możliwe. Należy pamiętać, że długotrwałe ich stosowanie, zwłaszcza w dużych dawkach, jest czynnikiem ryzyka

wystąpienia martwicy kości szczęki.

W Polsce, do leczenia hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego, zarejestrowane są cztery preparaty: pamidronian disodowy, ibandronian, kwas zoledronowy oraz klodronian disodowy. Pamidronian podaje się w dawce od 60 mg (przy stężeniu wapnia  $<13.5$  mg/dl) do 90 mg (dla wartości  $\geq 13.5$  mg/dl) w wolnym wlewie dożylnym, trwającym zwykle 4-6 godz. [14]. Działanie leku pojawia się po 1-2 dniach od jego podania i utrzymuje się do 3-4 tygodni (w razie niepełnego efektu terapeutycznego dawkę można powtórzyć po 7 dniach). Drugi z wymienionych preparatów - ibandronian - wykazuje skuteczność zależną od dawki, podczas gdy czas działania, niezależnie od dawki, również utrzymuje się ok. 3-4 tygodni. Stosuje się go dożylnie, w dawce 2-4 mg [8,14]. Obserwowane obniżenie stężenia wapnia w 4. dobie leczenia wynosi w przypadku pamidronianu 1,64 mg/dl, a w przypadku ibandronianu 2,4 mg/dl [13]. Maksymalna dawka kwas zoledronowego wynosi 4 mg, podaje się ją dożylnie, w 100 ml soli fizjologicznej, przez 15 min, i też – w razie potrzeby - można rozważyć jej ponowne podanie po 7 dniach [3,14]. Klodronian podaje się zwykle w dawce 300 mg/d we wlewie trwającym 2 godziny i leczenie to kontynuuje się do czasu uzyskania normokalcemii (najczęściej ok. 5 dni, jednak nie dłużej niż 7 dni); innym sposobem leczenia jest podanie jednorazowej infuzji dożylnej 1500 mg leku. Ze względu na potencjalną nefrotoksyczność, bisfosfoniary powinny się podać dopiero po nawodnieniu chorego. U pacjentów z GFR niższym niż 60 ml/min konieczne jest zmniejszenie dawki, a – w przypadku pamidronianu – także i szybkości podawania. Inne doraźne działania niepożądane bisfosfoniarów (gorączka, bóle stawów i mięśni, hipofosfatemia) obserwuje się rzadko.

**Inne leki.** W niektórych sytuacjach klinicznych, podaje się dodatkowe leki hipokalcemizujące, m.in. glukokortykosteroidy i chlorowodorek cinacalcetu. Glukokortykosteroidy hamują produkcję kalcytriolu przez aktywowane komórki jednojądrowe w płucach i węzłach chłonnych, przez co znajdują zastosowanie w chorobach związanych ze zwiększoną produkcją aktywnej witaminy D, takich jak przewlekłe choroby ziarniniakowe (sarkoidoza) czy niektóre przypadki chłoniaków. Dawką skuteczną jest zazwyczaj 20-40 mg prednizonu na dobę. Redukcja stężenia wapnia następuje zwykle po 2-5 dniach od początku podawania. Chlorowodorek cinacalcetu jest kalcymimetykiem, uwalniającym białonowe receptory dla wapnia, m.in. w przytarczycach, co prowadzi do spadku aktywności gruczołów. Znalazł on zastosowanie w ciężkiej hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc, nie należy jednak do rutynowej terapii [9].

**Dializa.** Wskazaniami do bezwzględnie wykonania zabiegu są: stężenie wapnia przekraczające 18 mg/dl (4.5 mmol/l), istotne zaburzenia świadomości i śpiączka, a także szybkie tempo narastania hiperkalce-

mii (zwłaszcza w chorobie nowotworowej), niewydolność nerek ze skąpomoczem, niewydolność serca i inne stany uniemożliwiające adekwatne nawodnienie. Metodą z wyboru jest hemodializa z zastosowaniem koncentratów bez- lub niskowapniowych. Wymaga ona często uzupełnienia elektrolitów, szczególnie potasu i fosforu.

Podsumowując, przełom hiperkalcemiczny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Wymaga intensywnego leczenia opartego na szybkim nawodnieniu, podawaniu kalcytoniny, bisfosfoniarów, a w wybranych przypadkach – zastosowania hemodializy. Jednocześnie z leczeniem, konieczne jest jak najszybsze ustalenie przyczynnej hiperkalcemii i, jeśli to jest możliwe, jej eliminacja (leczenie choroby nowotworowej, leczenie operacyjne nadczynności przytarczyc).

## Piśmiennictwo

1. Beck W., Lew J.I., Solórzano C.: Hypercalcemic crisis in the era of targeted parathyroidectomy. *J. Surg. Res.* 2011, 171, 404.
2. Bilezikian J.P.: Clinical review: Management of hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 1445.
3. Coleman R.E., Marshall H., Cameron D. et al.: Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 1396.
4. Houillier P., Paillard M.: Calcium-sensing receptor and renal cation handling. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2467.
5. Inzucchi S.E.: Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad. Med.* 2004, 115, 69.
6. Jacobs T.P., Bilezikian J.P.: Clinical review: rare causes of hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 6316.
7. LeGrand S.B., Leskusi D., Zama I.: Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann. Intern. Med.* 2008, 149, 259.
8. Lew J.I., Solórzano C.C., Irvin G.L. et al.: Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch. Surg.* 2006, 141, 696.
9. Peacock M., Bilezikian J.P., Bolognese M.A. et al.: Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, E9.
10. Pecherstorfer M., Steinhilber E.U., Rizzoli R. et al.: Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicenter comparison to pamidronate. *Support. Care. Cancer* 2003, 11, 539.
11. Roelofs A.J., Thompson K., F.H. et al.: Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr. Pharm. Des.* 2010, 16, 2950.
12. Shane E., Irani D.: Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2006, 26, 176.
13. Takahashi S., Goldring S., Katz M. et al.: Down-regulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J. Clin. Invest.* 1995, 95, 167.
14. Van Poznak C.H., Temin S., Yee G.C. et al.: American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 1221.