

Hiperkalcemija - najpogostejša metabolična motnja raka

Jožica Červek

Hiperkalcemija je najpogostejša metabolična motnja raka. Motnja je resna in lahko ogroža življenje obolelega. Pogostnost hiperkalcemije je odvisna od vrste raka: pogosta je pri multiplim mielomu, ledvičnem, pljučnem ter urotelijskem raku in raku dojke. Izjemoma pa nastane pri raku debelega črevesa ali prostate in drobnoceličnem raku pljuč. Med svojo boleznijo jo doživi 10 do 20% bolnikov z rakom.

O hiperkalcemiji govorimo, kadar je koncentracija serumskega kalcija večja od 2,6 mmol/L. Pri tem je treba upoštevati koncentracijo serumskih albuminov, ker je približno polovica serumskega kalcija vezana na proteine, manjši del tvorijo kalcijevi kompleksi, približno polovica kalcija pa je prostega in samo ta je biološko aktiven.

Do hiperkalcemije pride, kadar je dotok kalcija v kri iz kosti in prebavil večji, kot sta njegovo odlaganje v kosti in izločanje skozi ledvice.

VZROKI HIPERKALCEMIJE

Hiperkalcemija nastane iz različnih vzrokov. V 90% hiperkalcemijo jo povzročata primarni hiperparatiroidizem ali rak. Redkeje se razvije zaradi zdravil, granulomatozne bolezni, akutne in kronične ledvične odpovedi ali imobilizacije bolnika s pospešeno presnovo kosti.

Med zdravili, ki lahko povzročijo hiperkalcemijo, so preveliki odmerki vitamina D ali sorodnih preparatov ter preveliki odmerki vitamina A.

Bolniki s primarnim hiperparatiroidizmom imajo poleg drugih kliničnih in laboratorijskih značilnosti še zvečano koncentracijo parathormona v krvi, hiperkalcemija pa je pogosto asimptomatska. Pri hiperkalcemijah zaradi raka je koncentracija parathormona v krvi zmanjšana ali normalna, prisotni pa so klinični znaki hiperkalcemije.

HIPERKALCEMIJA PRI RAKU

Hiperkalcemija pri bolnikih z rakom nastane zaradi izločkov rakastih celic, ki so biološko aktivni in povečujejo število in aktivnost osteoklastov, posledica tega pa je pospešena resorpcija kosti. Čeprav nekateri izločki tumorskih celic povečujejo reabsorpcijo kalcija v tubulih ledvic, je ta učinek za nastanek hiperkalcemije manjšega pomena, povzročitelj hipokalcemije je spodbujen osteoklast.

Po mehanizmu nastanka ločimo dve skupini hiperkalcemij:

Hiperkalcemija, ki nastane zaradi *pospešene kostne resorpcije* na mestih kostnih zasevkov. Povzročajo jo lokalno delujoči izločki rakastih celic, npr. prostaglandini, citokini, limfotoksini, transformirani rastni dejavniki. Ta vrsta hiperkalcemije je značilna za napredovalo stopnjo raka s kliničnimi in rentgenskimi znaki kostnih zasevkov. Nastane pri multiplim mielomu, metastatskem raku dojke in limfomih.

Pri *humoralni* hiperkalcemiji pa tumorske celice izločajo v krvni obtok peptid, podoben parathormonu (PTHrP), ki vzpodbuja osteoklaste k pospešeni kostni resorpciji in povečani reabsorpciji kalcija v ledvičnih kanalih. Za to skupino vrsto hiperkalcemije je značilno, da bolnik nima kostnih zasevkov, rak pa pogosto še ni odkrit. Humoralna hiperkalcemija lahko nastane na vseh stopnjah maligne bolezni, to je začetnih ali napredovalih. Pogosta je pri skvamoznem karcinomu pljuč, ledvičnem raku, raku jajčnikov in nevroendokrinih tumorjih.

Drugi vzrok humoralne hiperkalcemije je tvorba vitaminu D podobnega steroida. Hiperkalcemijo povzroča prekomerna absorpcija kalcija iz črevesja. Ta vrsta humoralne hiperkalcemije nastane pri limfomih in granulomatoznih boleznih.

SIMPTOMI IN ZNAKI HIPERKALCEMIJE

Simptomi in znaki pri hiperkalcemiji so posledica motenj v delovanju prebavil, obtočil, ledvic in živčno-mišičnega sistema. Intenzivnost simptomov je odvisna od ravni in od hitrosti porasta serumskega kalcija, trajanja hiperkalcemije, starosti bolnika in spremljajočih bolezni. Navadno med hudo hiperkalcemijo prevladujejo simptomi zaradi motenj v delovanju živčno-mišičnega sistema: motnje koncentracije, depresija, zaspanost, motnje zavesti, pareze, paralize. Takšno stanje zlahka zamenjamo z diabetično ketoacidozo ali zastrupitvijo s preveliko dozo zdravil. Značilna je poliurija, polidipsija in dehidracija, razen tega anoreksija, navzeja, bruhanje, obstipacija. Na obtočilih se hiperkalcemija kaže s hipertenzijo, skrajšanim intervalom QT v elektrokardiogramu in preobčutljivostjo za glikozide digitalisa.

ZDRAVLJENJE HIPERKALCEMIJE

Pri vseh vrstah hiperkalcemij je cilj zdravljenja znižanje serumskega kalcija z zvečanim izločanjem z urinom in

zmanjšanje resorpcije kosti z inhibicijo osteoklastov. V postopkih zdravljenja je pomembna rehidracija bolnika z infuzijami fiziološke raztopine. Z njimi večamo intravaskularni volumen in glomerularno filtracijo. Poveča se očistek kalcija, ker je izločanje kalcija preko ledvic povezano z izločanjem natrija. Peroralna rehidracija pri rakavih bolnikih večinoma ni uspešna zaradi neješčnosti in bruhanja. Z infuzijami fiziološke raztopine dosežemo le blago zmanjšanje koncentracije serumskega kalcija, zato je za uspešno zdravljenje hiperkalcemije bistvena zgodnja uporaba bisfosfonatov.

Bisfosfonati zavirajo dozorevanje in delovanje osteoklastov, povzročajo njihovo apoptozo, s tem zavrejo povečano resorpcijo kosti in povečujejo izplavljanje kalcija skozi ledvic. Bisfosfonati uspešno in dolgotrajno znižajo raven serumskega kalcija. Tak način zdravljenja hiperkalcemije vodi k hitremu izboljšanju in nizki toksičnosti zdravljenja. V preteklosti uveljavljena shema zdravljenja hiperkalcemij z veliko količino fiziološke raztopine in forsirano diurezo z diuretikom je zastarela in nevarna: pogosto je prišlo do preobremenitve s tekočino, do oteklin in celo pljučnega edema. Na drugi strani pa rutinsko zdravljenje s furosemidom, obratno od preobremenitve s tekočino, lahko povzroči hipovolemijo ali pa ponovno dehidracijo. Danes dajemo diuretike pri zdravljenju hiperkalcemije samo izjemoma, če je diureza nizka in gre za volumsko preobremenitev, zlasti pri starejših bolnikih.

Bisfosfonati so analogi pirofosfata, ki se tesno veže na kostno površino (hidroksipatit), in zavirajo resorpcijo kosti. V uporabi je več generacij učinkovin: lodronat, pamidronat, ibandronat, zoledronat in še nekateri. Pamidronat je učinkovit, dosegljiv in zato najpogosteje uporabljan bisfosfonat. Zaradi dolge razpolovne dobe v kosti, je enkratna infuzija 60–90 mg, dana na 3 – 4 tedne, dovolj učinkovita. Zaradi slabe absorpcije iz prebavnega trakta peroralna aplikacija bisfosfonatov ni možna za zdravljenje akutnih hiperkalcemij.

Bisfosfonat tretje generacije ibandronat je 50- do 500-krat učinkovitejši kot pamidronat ali lodronat. Ker ni nefrotoksičen, ga lahko apliciramo v bolusu in ni potrebna podaljšana infuzija, kot pri bisfosfonatih prejšnje generacije.

Zaradi večje absorpcije iz prebavnega trakta je uspešna tudi peroralna uporaba ibandronata, zato je ibandronat uporaben za zdravljenje kronične humoralne hiperkalcemije.

Pri hudih hiperkalcemijah uporabljamo skupaj z bisfosfonatom prve dni zdravljenja še kalcitonin, ki zavira resorpcijo kosti, poveča izločanje kalcija skozi ledvice in deluje analgetično. Učinek kalcitonina na hiperkalcemijo je hiter, vendar kratkotrajen.

Glukokortikoidi so učinkoviti, kadar je hiperkalcemija posledica ektopične hipervitaminoze vitamina D, pri limfomih in multiplm mielomu.

Po uspešnem zdravljenju hiperkalcemije, to je zmanjšanju koncentracije serumskega kalcija, je treba vzročno opredeliti in ustrezno zdraviti osnovno bolezen, ki je hiperkalcemijo povzročila. Sočasna uporaba bisfosfonatov s standardnim zdravljenjem kostnih metastaz zmanjšuje število patoloških zlomov, zmanjšuje bolečine v kosteh, potrebo po uporabi analgetikov in potrebo po dodatnem zdravljenju z obsevanjem. Zmanjšuje pa tudi število hiperkalcemičnih sindromov.

POVZETEK

Hiperkalcemija je pogosta metabolična motnja, hudo hiperkalcemijo pa najpogosteje povzroči rak, redkeje primarni hiperparatiroidizem. Kronična asimptomatska hiperkalcemija pa je največkrat posledica primarnega hiperparatiroidizma. Zdravljenje hiperkalcemije je enako, ne glede na vzrok: zmanjšati aktivnost osteoklastov. Po rehidraciji nivo serumskega kalcija znižamo z bisfosfonati, kortikosteroide in diuretike pa pri zdravljenju hiperkalcemije uporabljamo izjemoma. Dokončna normalizacija presnove kalcija pa zahteva zdravljenje osnovne bolezni in vključitev bisfosfonatov v sodobno kombinirano zdravljenje osteolitičnih kostnih metastaz.