

Bir Olgu Nedeniyle Hiperkalsemiler'e Bakış

Hypercalcemia; Case report

Gülbüz Sezgin*, Eşref M. Özer*

ÖZET

Kanda kalsiyum seviyesinin normal sınırlarından yüksek olması durumunda hiperkalsemiden bahsedilir. Genellikle belirti olmadan tesadüfi olarak başka hastalıklar nedeniyle yapılan kan ölçümlerinde fark edilir. Maligniteler ve primer hiperparatiroidi, hiperkalsemilerin %90 sebebini oluştururken, geriye kalan nedenler D vitamini ;A vitamini entoksikasyonu, tiazid grubu diüretikler, theophyllin, lityum gibi ilaçlar ve diğer nedenlerdir. Bu yazımızda 82 yaşında kadın hastada kalsiyum seviyesi 15,9mg/dl bulunması nedeniyle hidrasyon, diüretik tedaviyle cevap alınamadı. Pamidronat tedavisi ile hiperkalsemi düzeltildi. Bu sırada hiperkalsemi sebepleri gözden geçirildi. Hastanın antihipertansif olarak kullandığı hidroklorotiazidin yaşa bağlı immobilizasyonla birleşince hiperkalsemiye sebep olduğu düşünüldü. İleri yaşta hidroklorotiazid tedavisi ile birlikte Kalsiyum preparatlarının alınması immobilizasyonla birleşince Parathormon baskılanması ile hiperkalsemi'ye sebep olabilir.

Anahtar kelimeler: Hidroklorotiazid, hiperkalsemi

SUMMARY

Hypercalcemia is a frequently encountered finding during the routine work-up of patients. %90 of hypercalcemias are due to malignancies and hyperparathyroidism. Other causes of hypercalcemias are vitamin D and vitamin A intoxication, side effects of treatment with thiazide diuretics, theophyllins, lithium like medications and other rare causes. We present an 82 year old woman with a blood calcium level 15,9mg/dl, who did not respond to vigorous rehydration and diuretic treatments. However she responded promptly to treatment with Pamidronate. We have ruled out the causes of hypercalcemia in this patient and decided that patient's use of hydrochlorothiazides as antihypertensive medication for a long time, her age related physical inactivity, consumption of extra calcium, dehydration and consequently the suppression of parathyroid activity are the main causes of severe and dangerous level of hypercalcemia in this patient.

Key Words: Hydrochlorothiazide, hypercalcemia.

GİRİŞ

Kan kalsiyum seviyesi aralığı 8,4-10mg/dl dir. Kanda 10,5-12mg/dl seviyesinde hafif hiperkalsemi ,12-14 mg/dl orta dereceli.14-16 mg /dl ağır hiperkalsemiden bahsedilir.(3) Hiperkalsemi sık görülen klinik bir bozukluktur.Altta yatan ciddi bir hastalık olabilir veya olmayabilir rutin yapılan tetkikler sonucu da ortaya çıkabilir. Erişkinlerde görülen hiperkalseminin en sık sebebi primer hiperparatiroidizm'dir. Hastanede yatan hastalarda ise hiperkalseminin en sık nedeni malignitelerdir(3).

Hiperkalsemi ile ilişkili klinik belirtileri, halsizlik, sersemlik, depresyon, konsantrasyon yeteneğinde azalma, bulantı, kusma ve kabızlık olarak sayabiliriz. Kalsiyum seviyesi ağır hiperkalsemi seviyesine geldiğinde konfüzyon, stupor ve hatta koma görülebilir. Serum kalsiyum düzeyi psikiyatrik belirtilerin şiddeti ile paralellik gösterir. Kan kalsiyum değerleri 12-16mg/dl olduğunda kişilik değişiklikleri ve duygulanım bozuklukları ortaya çıkabilir. Bilinç düzeyi değişiklikleri paranoid düşünceler ve halüsinasyonların bulunduğu akut organik beyin sendromu genellikle 16-19mg/dl, somnolans ve koma 19mg/dl üstündeki değerlerde gelişir

Hiperkalsemilerin tüm nedenleri arasında en sık görüleni (%90) primer hiperparatiroidizm ve malignitelerdir. Bu nedenle ayırıcı tanıda yaklaşım bu iki nedeni ayırmaya yöneliktir. Genellikle bunların arasında ayırım yapmak zor değildir. Primer hiperparatiroidi de Parathormon yüksekliği ve kalsiyum yüksekliği bir aradadır, halbuki maligniteye bağlı hiperkalsemilerde parathormon baskılıdır. Maligniteler sıklıkla hiperkalsemiye sebep olduklarında hastada kalsiyum konsantrasyonu çok yüksektir ve hiperkalsemi semptomları hiperparatiroidizm olan hastalara göre çok daha aşıkardır.(1-3) Hiperkalsemilerin %10 gibi diğer nedenleri PTH düzeyini arttırmadan hiperkalsemiye yol açan sebeplerdir.İlaçlar bu gruba girerler.Bizim olgumuz da thiazid grubu diüretikler ile birlikte kalsiyum preparatlarını kontrolsüz bir şekilde hekim tavsiyesi olmadan almıştı. Bu olgu yazımızda ilaçların hiperkalsemiye sebep olduğu bir olguyu ayırıcı tanısı ile sunuyoruz.

OLGU

F.Y . 81 yaşında kadın hasta: geçici bilinç bulanıklığı ,unutkanlık, ayağa kalkınca baş dönmesi, bacaklarda ağrı,yakınmaları ile acil servisimize getirildi. 13/11/2008 de hastaneye gelişinde fizik muayenede TA:115/75mmHg, nabız:50/dk, ateş: 36,5, SpO2: %94,genel durum:orta-

kötü. oryantasyon-kooperasyon azalmış, obez, her iki dizde gonartroza bağlı krepitasyon, nöroloji konsültasyonunda önerilen beyin tomografide serebral atrofi dışında patoloji saptanmadı.

Özgeçmiş; 7 senedir hipertansiyonu,10 senedir her iki dizde gonartrozu var, hareketsiz bir yaşamı var. Diklofenak sodyum, Telmisartan150mg Hidroklorothiazid 25mg/gün, son 6 aydır, Atenolol 50mg/gün_12.5mg hydrochlorotiazid kombinasyonu son 3aydır kullanıyor. Ayrıca hekim tavsiyesi dışında kalsiyum preparatları düzensiz olarak kullanıyor.

Laboratuvar: Kreatinin:1,7mg/dl, potasyum:3,2mmol/l, fosfor:1,9mg/dl, total kalsiyum:15,9mg/dl, iyonize Kalsiyum:7,58mg/dl, ALT:95U/l, GGT:54U/l, Alkalem fosfat: 74U/l, Albumin:3,6g/dl, PTH: 9,6pg/ml, TSH:2,28uU/ml CEA:1,63ng/ml CA:19.9:10,3U/ml,CA.125:5,3U/ml,CA 15-.3:9,5U/ml İdrar kültürü:100000 KOB/mlE.coli üretti.24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesi 175 mg olarak tespit edildi.

Görüntüleme: Akciğer grafi, sol akciğer medialde milimetrik opasite.kalp/göğüs oranı artmış.Tiroid USG:Tiroid bezi sağ lobta 6x3mm boyutunda net kontur çizmeyen hipoeoik nodül formasyonu saptandı.Dijital Mamografi ve meme USG de:Sağ meme üst dış kadranda 17x13mm boyutunda sınırları net seçilmeyen ,içerisinde milimetrik kalsifikasyon odakları seçilen solid kitlesel lezyon saptandı. Sağ memede saat 12 hizasında 12x7 mm hipoeoik lezyon saptandı.BI-RADS kategori 4 bulgular saptandı. Daha sonra meme true cut biopsi patolojisinde :

Sağ meme,true-cut biopsi: Kollagenize, yoğun lenfositik (CD68 ile pozitif)hücre infiltrasyonu gösteren stromada E-cadherin ile membranöz boyanma gösteren,SMA ile çevre miyoepitellerin seçilebilen dağınık küçük gland yapıları.Olguda öncelikle mastit ve buna reaktif değişiklikler düşünülmektedir. Gönderilen materyalde malignite izlenmemekte,gerekli görülürse tekrar biopsi önerilir.Hasta ailesi tekrar biopsiyi kabul etmediğinden tekrarlanmamıştır.

Tüm vücut kemik sintigrafisi : 20mCi Tc99m-MDP verildikten 2 saat sonra anterior ve posteriordan alınan tüm vücut görüntülerinde:Sol hemithoraxta7.kosta anterior uçta fokal aktivite artışı, sağ omuzda aktivite artışı,vertebral kolonda düzensiz aktivite tutulumu,L4,L5 vertebralarda aktivite artışı ,her iki dizde düzensiz aktivite artışı tespit edildi

Tüm abdomen BT: Karaciğer içi kitlesel lezyon izlenmedi.Safra kesesinde 12 mm çaplı taş,dalak pankreas ta patoloji gözlenmedi. Umbilikal herni kesesine ait

görünüm izlendi Uterus ve adnexlerde patoloji izlenmedi. Osseoz dokuda litik destruktif odak izlenmedi.

Klinik İzlem: Hasta yatırıldıktan itibaren saptanan kalsiyum 15,9mg/dl olması nedeniyle hidrasyonu sağlandı. 1000cc İotonik NaCl günde toplam 4000cc. Furosemid amp(4x1) uygulandı ancak tekrarlanan kalsiyum kontrollerinde %14,5 mg/dl 'ye kadar düşme olması nedeniyle yeterli bulunmadı ve Pamidronat 30mg/gün 3 gün süre ile 500ccizotonik NaCl içinde İ.V verildi. Hastanın kalsiyum seviyesi giderek düştü.Taburcu edildikten 8ay sonra Kalsiyum seviyesi 9,5mg/dl. Hasta takibi ayaktan devam etmektedir.

TARTIŞMA

Yüksek kalsiyum seviyeleri, özellikle 14mg/dl üzerinde olunca acil tedavisi gerekli bir durumdur. Kalsiyum seviyesi optimal sınırdan iken hücre fonksiyonları normal, 10,5mg/dl seviyesinden sonra hücre membranında hiperpolarizasyon başlar(6) Kalsiyum seviyesi 12mg/dl seviyesine kadar asemptomatik olabilir. Bu seviyeden itibaren klinik belirtiler başlar. Bizim hastamızda görülen bradikardi, bulantı, konsipasyon, poliüri, somnolans, karın ağrıları, unutkanlık, kemik ağrıları, özellikle alt ekstremitte ağrıları (6) hiperkalseminin klinik belirtileridir ancak bunlar birçok hastalıkta görülebilir. Kanda kalsiyum seviyesi 15.9mg/dl bulunması nedeniyle klinik belirtilerle birleşince tablo belirlendi. Bu hastaya ilk yapılacak iş kalsiyum seviyesini düşürücü tedaviye başlamaktır(6) Bu nedenle sıvı tedavisine başlandı. Yaşı itibarı ile en ufak bir yüklenmede kalp yetersizliğine girebileceği düşünülerek aldığı ve çıkardığı sıvı takibi çok dikkatli yapıldı. Bu hastalarda saatte 200cc idrar çıkması hedeflenir. Kan kalsiyumunu düşürmek amacıyla düşük doz loop diüretikleri (Furosemid 10-20mg) önerilir Biz hastamızda hidrasyonla kalsiyum seviyesini düşüremedik diürezle de düşmedi ve Pamidronat kullandık. Literatürde daha çok malign hastalık hiperkalsemilerinde bifosfonatlar önerilmektedir(6-7) Primer hiperparatiroidide post menopozal kadınlarda Hormon replasman tedavisi () inatçı hiperkalsemilerde dialize kadar öneriler vardır. Biz bifosfonatla yeterli sonucu aldık.

Hastanın yaşı ve klinik bulgular birlikte değerlendirildiğinde ilk akla gelen maligniteyi ekarte etmek oldu. Tüm vucut malignite yönünden tarandı. Meme biopsisini hasta yakınları istemedikleri için ikinciye tekrar edilemedi. Aldığı ilaçlar sorgulandı ve hem antihipertansif olarak kullandığı Tenoretik (Atenolol_hydrochlorothiazid) hem

de Micardis plus(Telmisartan-hydrochlorothiazid) toplam 25mg/gün tiazid grubu diüretik içeriyordu. Ayrıca son 6 aydır çevrenin tavsiyesiyle kalsiyum takviyesi ve vitamin preparatları aldığını ancak dozu konusunda kesin bir bilgi veremiyordu. Yaşı ve gonartrozu nedeni ile son yıllardaki immobilizasyonu birleşince hiperkalsemiye ve parathormon baskılanmasına neden olduğu düşünüldü. Hiperkalsemi tedavisi sonrası kan kalsiyum değerlerinin tekrar yükselmemesi maligniteden bizleri uzaklaştırdı. Tiazidler intravasküler hacmi azaltır, bu da glomerül filtrasyon hızını azaltır, kalsiyumun proksimal tubulden reabsorpsiyonunu artırır ve plazmayı konsantre eder. (2-3-4) Bu faktörler plazma kalsiyumunu artırır. Tiazidler ayrıca direkt olarak renal distal tubuler kalsiyum reabsorpsiyonunu(6) artırır. Hasta şu an hastaneden taburcu olduktan 9 ay sonra hidroklorotiazidli diüretik almıyor, kalsiyum preparatı kullanmıyor, vitamin kullanmıyor, kalsiyum ve parathormon seviyeleri normal sınırlarda gitmektedir. Literatürde örneklerinde olduğu gibi(3-5-7) hydrochlorotiazide ve vitamin preparatlarının kullanımı hiperkalsemiye yol açmaktadır. Tanı konulduktan sonra ve özellikle maligniteyi ekarte ederken tedavisini yapmak hastanın hayatını kurtarıcı olmaktadır. Bu olgu sunumu ile ilaç ve immobilizasyona bağlı ileri yaşlarda hiperkalsemilerin olabileceğini hatırlatmak istedik ve güncel literatürü taramayı amaçladık.

KAYNAKLAR

- 1- Uysal A.R. Primer Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi, Sekonder Hiperparatiroidizm. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, 2.baskı, Ankara, MN Medikal Nobel, 2005:295-302.
- 2- McPhee SJ, Papadakis MA, Lawrence M, Tierney JR. Hyperparathyroidism. Current Medical Diagnosis & Treatment 46.ed. Mc Graw Hill. 2007: 1173-1179.
- 3- Koppel M H., Shinaberger J H, Massry S G et al. Hypercalcemic response to hydrochlorothiazide in uremia: Evidence for external effect on calcium metabolism. Annals of Internal Medicine, 1970;72(5): 803.
- 4- Sato K, Hasegawa Y, Hydrochlorothiazide Effectively Reduces Urinary Calcium Excretion in two Japanese patients with Gain of Function Mutations of the Calcium -Sensing Receptor Gene The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002;Vol.87, No.7 3068-3073.

5- Hakim R, Tolis G, Goltzman D. et al Severe hypercalcemia associated with hydrochlorothiazide and calcium carbonate therapy. *Can. Med Assoc J.* 1979;121(5): 591-594.

6- Carrol MF, Schade DS. A practical approach to the Hypercalcemia, *AM. Family Physician*, 2003; 67(9): 1959-1966.

7- Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med.* 2004;32(4 Suppl):S146-150.