



How Does the Clinician Lay Out Hyperalbuminemia and Associated Hypercalcemia? Case Report and Review

Hiperalbuminemi ve Birlikteliğindeki Hiperkalsemi Klinisyeni Nasıl Yönlendirmeli? Olgu Sunumu ve Derleme

Selçuk Coşkun¹, Yücel Yüzbaşıoğlu¹, Havva Şahin Kavaklı², Alp Sener¹, Ferhat Icme¹, Erkut Erol²

¹Department of Emergency Medicine, Ankara Ataturk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Emergency Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Ankara Ataturk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Hyperalbuminemia and associated hypercalcemia is an extremely rare clinical condition. Although it is most commonly encountered as a laboratory error, in the literature, it has been reported to be due to dehydration, depending on relative hyperproteinemia with unchanged albumin/globulin ratio.

Case Report: In this manuscript, we reported a 20-year-old male who was admitted to the emergency department with the complaints of progressive fatigue and nausea for 1 week due to hyperalbuminemia and hypercalcemia and reviewed the literature.

Conclusion: In the patients who are admitted to emergency departments with nonspecific complaints, like fatigue and nausea, if the cause of the complaints cannot be shown, hyperalbuminemia and hypercalcemia should be investigated.

Keywords: Hyperalbuminemia, hypercalcemia, hyperalbuminemia and hypercalcemia

Received: 10.12.2013 **Accepted:** 27.01.2014

ÖZET

Giriş: Hiperalbuminemi ve birlikteliğindeki hiperkalsemi oldukça nadir karşılaşılan bir klinik durumdur. En sık laboratuvar hatası olarak karşımıza çıkmasına rağmen literatürde dehidratasyona bağlı albümin/globülin oranı değişmeden, rölatif hiperproteinemi ile beraber görülebildiği bildirilmiştir.

Olgu Sunumu: Biz bu yazıda; 1 haftadır giderek artan halsizlik ve bulantı şikâyetleri ile acil servise başvuran ve hiperalbuminemisi, hiperkalsemisi tespit edilen 20 yaşında erkek hastayı sunduk, literatürü inceledik.

Sonuç: Bulantı ve halsizlik gibi spesifik olmayan şikâyetler ile acil servise başvuran hastalarda, herhangi bir sebep gösterilemediğinde albümin yüksekliği ve hiperkalsemi varlığı açısından da araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperalbuminemi, hiperkalsemi, hiperalbuminemi ve hiperkalsemi

Geliş Tarihi: 10.12.2013 **Kabul Tarihi:** 27.01.2014

Giriş

Albumin molekül ağırlığı 67000 dalton olan karaciğerde sentezlenip metabolik olarak aktif olan tüm dokularda katabolize edilebilen, plazmanın kolloid osmotik basıncını oluşturan, birçok çözünürlüğü düşük organik maddeyi taşıyan taşıyıcı bir globüler proteindir. Çözülebilir ve monomerik yapıda olan albumin hormon, yağ asidi ve birçok molekülün (bilurubin, kalsiyum, ilaçlar...) taşınmasında; pH tamponlanmasında ve osmotik basıncın dengelenmesinde görev alır (1).

Hipoalbuminemi klinik uygulamalarda sıkça klinisyenin karşına çıkmasına karşın hiperalbuminemi oldukça nadir karşılaşılan bir klinik durumdur. İnsanda hiperalbumineminin aşırı üretimine bağlı olarak geliştiğine dair bir bilgi yoktur. En sık laboratuvar hatası

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Selçuk Coşkun, Department of Emergency Medicine, Ankara Ataturk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.
Phone: +90 505 212 11 19 E-mail: scoskun_tr@yahoo.com

©Copyright 2014 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.jaemcr.com

©Telif Hakkı 2014 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.jaemcr.com web sayfasından ulaşılabilir.

olarak karşımıza çıkmasına rağmen literatürde dehidratasyona bağlı albümin/globülin oranı değişmeden, rölatif hiperproteinemi ile beraber görülebildiği bildirilmiştir (2).

Hiperalbuminemi bir hiperproteinemi olup klinik bulguları diğer hiperproteinemi ile seyreden klinik durumlarla benzerdir ve dehidratasyon bulguları ön plandadır. Biz bu yazıda halsizlik ve bulantının nadir sebeplerinden biri olan hiperkalsemi ve albümin yüksekliği olan bir vakayı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

20 yaşında erkek hasta yaklaşık 1 haftadır giderek artan halsizlik ve bulantı şikâyetleri ile acil servise kabul edilmiştir. Özgeçmiş ve soygeçmişinde herhangi bir kronik hastalık ve ilaç kullanımı hikâyesi olmayan hastanın yaklaşık bir aydır vücut geliştirme amaçlı normal diyetine ek olarak protein tozu kullandığı (ek olarak ayrıca vitamin kullanmadığı) öğrenildi. Ayrıca hastanın günde 2 bazen 3 kez koyu sarı renkli idrar yaptığını belirtti. Yapılan fizik muayenede patolojik bir bulguya rastlanılmadı (vital bulgular TA:100/65 mmHg, Nabız:92/dk, Solunum:1&dk, Vucut ısısı: 36,8 derece). Kan sayımı normal sınırlarda olan hastanın acilde bakılan biyokimyasal testlerinde albumin 5,8 gr/dL (normal referans değeri: 3,5-5,2 gr/dL), kalsiyum 13,5 mg/dL (normal referans değeri: 8,8-10,2 mg/dL), kreatinin 1,2 mg/dL (normal referans değeri: 0,7-1,2 mg/dL), üre 24 mg/dL (normal referans değeri: 10-24 mg/dL) olduğu saptandı. Ölçümlerin tekrarları yapıldı ve sonuçlar doğrulandı. Hastanın diğer biyokimyasal testleri normal sınırlardaydı. Hastaya 2000 mL %0,9 NaCl, 20 mg metoklopramid ile semptomatik tedavi verildi ve sonra dâhiliye, endokrin poliklinik kontrolleri önerildi. İleri tetkikleri daha sonradan irdelenen hastanın dâhiliye ve endokrin polikliniklerinde yapılan tetkiklerinde PTH (hastada ölçülen 41 pg/mL; referans değeri 11 - 54 pg/mL), tiroid hormonları (serbest T3 3,2 pg/mL, referans değeri 2,3- 4,2 pg/mL; serbest T4 1,2 ng/l referans değeri 0.8 - 1.8 ng/L; TSH 1,6 µIU/mL, referans değeri 0.5 - 4.70 µIU/mL), 25-OH vitamin D3 (18 ng/mL referans değeri 10,00-40,00 ng/mL) ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, fosfor (0,9 g/gün referans değeri 0,4-1,3 g/gün) ve sodyum (186 mmol/gün, referans değeri 40-220 mmol/gün) normal sınırlarda tespit edilmiş olup 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 338,5 mg/gün (normal referans değeri:100-300mg/gün) olarak tespit edildi. Hastaya dâhiliye polikliniğinde günlük en az iki litre olacak şekilde oral hidrasyon ve protein tozu alımının kesilmesi önerilmiş ve poliklinik takibine alınmıştır. On beş gün sonra değerlendirilen hastanın kalsiyum, albumin değerlerinin düzeldiği ve şikâyetlerinin geçtiği tespit edilmiştir.

Tartışma

Proteinlerin ilk tanımlandığı dönemlerde, suda çözünür ve sıcakta pıhtılaşan proteinler sınıfına albümin adı verilmiştir. Serumda bulunan en yaygın protein de bu özellikleri taşıdığından bu proteine "serum albümini", yine bu özellikleri nedeniyle yumurtadaki proteine ovalbümin, sütteki proteine de laktalbümin adı verilmiştir (3). Ancak bunların serum albümini ile başka bir ortaklıkları yoktur. Yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gün olan albümin karaciğer ribozomunda preproalbumin olarak sentezlendikten sonra kaba endoplazmik retikulumde N-terminalinden kırılır; golgi cisimciğinde albümin haline gelir ve buradan salınır. Albüminin geni 4. kromozomda

bulunur ve kromozomda mutasyonlar olması durumunda anormal proteinosis görülebilir (3).

Anormal proteinosis onkolojik hastalıkların dışlanmasını gerektirir fakat insanda hiperalbumineminin aşırı üretime bağlı olarak geliştiğine dair literatürde bir bilgi yoktur. Bununla beraber Cooper ve arkadaşları hepatosellüler karsinomu biyopsi ile doğrulanmış 12 yaşında bir köpekte hiperalbuminemi bildirilmişlerdir (4). En sık laboratuvar hatası olarak karşımıza çıkmasına rağmen literatürde dehidratasyona bağlı albumin/globulin oranı değişmeden hiperproteinemi birlikteliğinde rölatif hiperproteinemi ile beraber görülebildiği bildirilmiştir (4). Bizim hastamızda laboratuvar testleri tekrar yapılmış ve sonuçlar doğrulanmıştır.

Koltun ve arkadaşları dolaşımdaki albuminin dönüşümünü (turnover) ve proteinürisi olan farelerdeki böbreğin bu sürece etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada intraperitoneal verilen serum albuminin, böbrek globüler seçiciliğinde bir değişiklik yapmadığını, albuminin plazma konsantrasyonu ile eksresyonu arasında bir korelasyon olmadığını, fakat hücrel etkileşim (cell mediated) ile kısmi bir proteinüriye sebep olduğunu bildirmişlerdir (5).

Köpek deneylerinde yüksek doz steroide bağlı albumin düzeylerinde artış bildirilmiş olup insan deneyi bulunmamaktadır ve insanlarda ilaca bağlı hiperalbuminemi bildirilmemiştir. Hayvan deneylerinde kortikosteroidlerin direkt albumin sentezini arttırdığı ve/veya kronik serbest su atılımı ile kortikosteroid ile tetiklenmiş poliüriye sekonder hiperalbuminemi oluşturduğunun üzerinde durulmuştur.

Biyokimyasal ölçüm metodu olarak yeşil veya pembe bromcresol olarak bilinen bir boyaya bağlanma yeteneği (absorbans) ile albüminin ölçümü sağlanır. Pembe bromcresol daha yaygın kullanıma sahiptir fakat hayvan örneklerinin ölçümünde kullanılması yanlış sonuçlar verir. Hayvan örnekleri çalışılacaksa ölçüm merkezi ile görüşülmesi önerilir (3).

Kritik hasta grubunda hipoalbuminemi ile azalmış anyon gap birlikteliği literatürde önemli bir yer tutmaktadır (6-8). Fedman ve arkadaşları 1ay-102 yaş aralığında albumin çalışılan 5328 hastayı incelemiş ve hiperalbuminemi saptanan hastalarda hiperalbumineminin artmış anyon gap ile birlikteliğine dikkat çekmiştir (2). Düzeltilmiş anyon gap hesabının anyon gap (adjusted)= anyon gap + 2,3 (4-albumin) hesabına göre yapılmasını önermişlerdir. Fedman ve arkadaşları birçok asid-baz çalışmaları yaptıktan sonra plazma proteinlerinin özellikle albuminin zayıf asidik özellikleri olduğunu ve alkaloz ve asidoz üzerine etkileri olduğunu düşündürecek bulgulara ulaşmışlardır. "Plazma protein konsantrasyonundaki azalma metabolik alkaloz, plazma protein konsantrasyonundaki artış metabolik asidoz olarak karşımıza çıkar" sonucuna ulaşmışlardır (2).

Kandaki albumin düzeylerinin etkilerine bakılacak olursa, onkotik basınç değişikliği ile bazı etkilere neden olduğu düşünülmektedir. Onkotik basınç; plazma proteinleri tarafından oluşturulan hidrostatik basınca karşı serbest suyu dolaşım sistemi içinde tutan kolloid osmotik basınçtır. Plazmadaki onkotik basıncın %70'i albümin tarafından karşılanır (1). Proteinüri, malnutrisyon vb durumlarda

onkotik basıncın azalması kişide ödem oluşumu ile karşımıza çıkarken, teorik olarak hiperalbuminizm durumunda onkotik basıncın artması ile dokularda hidrostatik basınçta azalma ve relatif bir dehidratasyon ortaya çıkar. Bu teoride; akut veya kronik dehidratasyon göstergesi olduğunu, literatürde destekleyen yayınlar bulunmaktadır (1, 2, 9).

Pek çok fizyolojik süreçte yer alan nitrik oksit (NO) kandaki başlıca taşıyıcısı da albümindir. Nitrik oksit veya nitrojen monoksit birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alan yarı ömrü saniyelerle sınırlı olan sinyal molekülüdür ve vücuttaki en potent vazodilatördür (1). Bilimsel spekülasyon olarak kandaki artmış albumin daha fazla NO taşınmasına ve doku düzeyinde artmış vazodilatasyona sebep olur. Bu durum da kronik dehidratasyon gelişimine katkıda bulunuyor olabilir.

Albümin proteininde iki metal iyonu bağlanma yeri vardır ve bunlara çinko, bakır, kadmiyum, civa, altın, gümüş ve nikel dahil olmak üzere çeşitli iyonlar bağlanabilir. Özellikle kalsiyum ve magnezyuma kompetitif olarak bağlanır. Kalsiyum vücutta 3 fizyokimyasal havuzda bulunur; kalsiyumun hidroksiapatit kristali halinde%99'u kemikte olmak üzere%1'i de proteinlere bağlı olarak veya serbest olarak bulunur Kalsiyum kanda albümine bağlı olarak taşınır. 1 gr/dL albümin 0,8 mg/dL Ca bağlar. Kalsiyumun proteinlere bağlanmasında ortamın pH'sının önemi vardır. Alkaloz, negatif yüklerde ve bağlanmada artışa neden olur ve serbest kalsiyum miktarı azalır. Asidoz, negatif yüklerde ve bağlanmada azalmaya neden olur ve serbest kalsiyum miktarı artar. Bizim hastamızda hiperalbuminemi halinin düzelmesi ile birlikte hiperkalseminin de düzelmesi ve hiperkalsemiye yönelik herhangi bir tedavi almamasına rağmen kontrol biyokimyasal testlerinde hiperkalseminin devam etmemesi hastanın şikâyetlerinin kronik dehidratasyon birlikteliğinde hiperalbuminemiye sekonder olduğunu düşündürmektedir. Hiperkalsemi poliüri sebepleri arasındadır fakat bizim hastamızda acil başvurusu öncesi hikâyede yer alan koyu renkli idrar çıkarma ve idrar miktarında azalma hiperkalseminin muhtemel başvuru öncesinde poliüriye sebep olmadığını düşündürmektedir. Teorik olarak hiperkalseminin sebep olduğu poliüri erken dönemde dehidratasyon gelişimine katkıda bulunmuş ve dehidratasyonun belirginleşmesi ile poliüri azalmış olabilir.

Dehidratasyon oluşumunda aminoasitlerden glutamin, hormonlardan insulin önderliğinde hücre hidrasyon durumunu düzenleyen glukagon, bradikinin serotonin, adenosin, glisin, alfa adrenerjik agonistlerinde içinde bulunduğu biyokimyasal ve hormonal bir yapı mevcuttur. Bu durum uzun dönemde hücresel şişme ve hücrelerarası kaçaklara neden olur ve kronik bir dehidratasyon hali meydana getirir. Bu durum proteolitik bir durum oluşturabilir ve durumun düzelmesi ile proteolitik etkiler de ortadan kalkar (10). Sepsis, kronik katolik durum, onkolojik hastalıklar, kronik hastalıklar, travma, proteinosis ve aminoasit metabolizma hastalıkları kronik dehidratasyona yol açabilir (10). Teorik olarak; kronik dehidratasyon halinde serbest su miktarı azalır ve görece bir hiperproteinemi ve hiperalbuminemi hali oluşabilir. Kronik dehidratasyon tedavisinde serbest su tedavisi ile birlikte çinko tedavisi kullanılabilir. Çinko hücresel düzeyde azalmış su alımını (hipotonisite) artırır ve aynı zamanda tuz retansiyonunu artırır. Bizim vakamızda hiperalbumineminin düzelmesi ile birlikte kronik dehidratasyon bulguları da ortadan kalkmıştır, medikal tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır.

Sonuç

İnsanda aşırı üretime bağlı hiperalbuminemi şu ana kadar bildirilmemiş olup, bizim vakamızdaki gibi aşırı proteinden yoğun beslenme kronik dehidratasyona yol açabilir. Akut ve kronik dehidratasyon hallerinde hiperalbuminemi ve beraberinde hiperkalsemi görülebilir. Acil servise halsizlik, bulantı gibi spesifik olmayan şikâyetler ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda hiperalbuminemi ve hiperkalsemi akılda tutulması gerekir. Ayrıca hiperalbuminemi olan hastalar, akut ve kronik dehidratasyon açısından da değerlendirilmelidir.

Informed consent: Informed consent was taken from the patient.

Peer review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Literature Review - S.C., Y.Y., H.Ş.K., A.Ş.; Writer - S.C., Y.Y., H.Ş.K., A.Ş., E.E.; Critical Review - S.C., H.Ş.K., F.I, E.E.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: There is no financial fund or payment for his manuscript.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Literatür taraması - S.C., Y.Y., H.Ş.K., A.Ş.; Yazıyı yazan - S.C., Y.Y., H.Ş.K., A.Ş., E.E.; Eleştirel İnceleme - S.C., H.Ş.K., F.I, E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazı için finansal herhangi bir destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Farrugia A. Albumin usage in clinical medicine: tradition or therapeutic? *Transfus Med Rev* 2010; 24: 53-3. [\[CrossRef\]](#)
2. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 317-20. [\[CrossRef\]](#)
3. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng* 1999; 12: 439-46. [\[CrossRef\]](#)
4. Cooper ES, Wellman ML, Carsillo ME. Hyperalbuminemia associated with hepatocellular carcinoma in a dog. *Vet Clin Pathol* 2009; 38: 516-20. [\[CrossRef\]](#)
5. Koltun M, Comper WD. Retention of albumin in the circulation is governed by saturable renal cell-mediated processes. *Microcirculation* 2004; 11: 351-60. [\[CrossRef\]](#)
6. Rossing TH, Maffeo N, Fencel V. Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol* (1985). 1986; 61: 2260-5.
7. Hatherill M, Waggle Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. *Arch Dis Child* 2002; 87: 526-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Carvounis CP, Feinfeld DA. A simple estimate of the effect of the serum albumin level on the anion Gap. *Am J Nephrol* 2000; 20: 369-72. [\[CrossRef\]](#)
9. Mutlu EA, Keshavarzian A, Mutlu GM. Hyperalbuminemia and elevated transaminases associated with high-protein diet. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 759-60. [\[CrossRef\]](#)
10. Häussinger D, Gerok W, Roth E, Lang F. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *The Lancet* 1993; 22; 341: 1330-2. [\[CrossRef\]](#)