

Olgu Sunumu**Kronik Hemodiyaliz Hastasında İatrojenik Hiperkalsemiye Bağlı Akut Pankreatit: Olgu Sunumu**

Hypercalcemia-Related Acute Pancreatitis In A Chronic Hemodialysis Patient: A Case Report

Funda Türkmen ¹, Ali Özdemir ², Can Sevinç ³, Zeynep Yılmaz ¹, Ferhan Aytuğ ¹

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

2. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

3. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniği, Edirne

ÖZET

Kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda çeşitli etyolojik faktörlerle hiperkalsemi gelişebilir. En sık nedeni iatrojenik hiperkalsemidir. Akut pankreatit hiperkalseminin nadir bir komplikasyonudur. Kliniğimize şuur bulanıklığı, kusma, bulantı, karın ağrısı ile başvuran 78 yaşında diyabetik kadın kronik hemodiyaliz hastasında; yüksek serum kalsiyum düzeyinin yanısıra, yüksek amilaz ve lipaz değerleri ve radyolojik bulgularla birlikte akut pankreatit tanısı konuldu. Olgu hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit yönünden irdelendi. İatrojenik hiperkalsemi riskinin yüksek olduğu kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit bildiriminin yok denecek kadar az olması nedeniyle olgu irdelenmeye değer bulundu.

Anahtar Kelimeler: hiperkalsemi; pankreatit; hemodiyaliz

ABSTRACT

In patients who is on chronic hemodialysis treatment hypercalcemia can occur by various etiological factors. The most common cause is iatrogenic hypercalcemia. Acute pancreatitis is a rare complication of hypercalcemia. A 78-year-old diabetic female chronic hemodialysis patient had been admitted to our clinic with nausea, vomiting, confusion and abdominal pain complaints, had very high serum calcium level, and acute pancreatitis was diagnosed by clinical symptoms, high amylase and lipase levels and radiographic findings. That case is accepted as hypercalcemia-related acute pancreatitis. Risk of iatrogenic hypercalcemia is high in patients with chronic renal failure, but data concerned with hypercalcemia-related acute pancreatitis is very scant. Therefore, this case is worth of publication.

Keywords: hypercalcemia; pancreatitis; hemodialysis

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda hiperkalsemi farklı etyolojik faktörlerle gelişebilir. Hiperparatiroidi, malignite, granülomatöz hastalık, hipertiroidi, alüminyum intoksikasyonu gibi faktörlerin yanı sıra en sık neden iatrojenik hiperkalsemidir (1, 2). Bu grup hastalarda sık bir bulgu olan hiperfosfatemiye kontrol etmek için çeşitli kalsiyum (Ca) tuzları ve sıkça karşılaşılan sekonder hiperparatiroidiyi tedavi etmek için yüksek doz aktif vitamin D preparatları kullanılır. Uygulanan bu tedaviler ve hemodiyaliz tedavisinde yüksek konsantrasyonlarda Ca içeren diyalizat kullanılması bu grup hastalarda iatrojenik hiperkalsemiye yol açabilmektedir. Baskılanmış paratiroid hormon (PTH) düzeyleri ile karakterize düşük döngülü kemik hastalığı olan üremik hastalar iatrojenik hiperkalsemiye özellikle yatkindir (1, 3, 4). Ca ve fosfor (P) yükü fazla olan SDBY'li hastaların vasküler/valvüler kalsifikasyon ve kalsiflaksi riski altında olduğu iyi bilinen bir durumdur (5-9). Diğer taraftan hiperkalsemi akut pankreatit ile de ilişkilendirilen bir bozukluktur (10, 11).

Biz burada temelde düşük döngülü kemik hastalığının olduğunu düşündüğümüz bir kronik hemodiyaliz hastasında iatrojenik olarak geliştiğini düşündüğümüz akut hiperkalsemi ve bununla ilişkili akut pankreatit olgusu bildiriyoruz.

OLGU SUNUMU

40 yıldır romatoid artrit ve 12 yıldır tip 2 diabetes mellitus tanısı olan ve 3 yıldır kronik hemodiyaliz tedavisi görmekte olan 78 yaşında kadın hasta 1 hafta önce başlayan bulantı, kusma, karın ağrısı ve şuur bulanıklığı yakınmaları ile getirildi. Fizik muayenede kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 100/dakika ve ritmik, dil ileri derecede kuru saptandı. Batında yaygın hassasiyet olmakla beraber defans ve rebound hassasiyet saptanmadı. Proksimal interfalangeal eklemlerde romatoid artrit ile uyumlu deformiteler ve sol kolunda fonksiyone arteriovenöz

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Dr. Ali Özdemir**Adres:** Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Arş. Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul**E-posta:** alemoz2004@yahoo.com**Tel:** +90 (216) 644 40 20**Makale Geliş:** 24.06.2015**Makale Kabul:** 19.02.2016

greft mevcuttu. Özgeçmişinde romatoid artrit nedeniyle 2 yıl öncesine kadar 10 yıl müddetle düzensiz kortikosteroid, tip 2 diabetes için mikst (hazır kısa ve uzun etkili karışımı) insülin, 80 Ü/kg /hafta eritropoetin, vitamin B12, folik asit ve sık damar yolu trombozu nedeniyle klopidogrel 75mg/gün kullanımı mevcuttu. Son bir yıldır diyalizat Ca düzeyinin 1,75 mmol/L olduğu, 6 gr/gün Ca'lu P bağlayıcı ve 3 microgr/hafta İV kalsiferol kullandığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde (Tablo 1) BUN (kan üre azotu) ve kreatinin yüksekliği yanında %85 parçalı hakimiyeti ile lökositoz, normal serum P düzeyi, belirgin olarak yüksek serum Ca düzeyi ile serum amilaz ve lipaz düzeylerinde normalin 3 katını geçen yükseklikler dikkat çekici idi.

Tablo 1: Olgunun Biyokimyasal Parametreleri.

	Sonuç	Normal değer
Açlık kan şekeri (mg/dL)	120	82-115
HbA1c (%)	6.5	4.8-6.3
BUN (mg/dL)	74	7-18
Kreatinin (mg/dL)	7.2	0.7-1.2
Sodyum (mEq/L)	139	136-145
Potasyum (mEq/L)	5	3.5-5.1
Kalsiyum (mg/dL)	16.5	8.8-10.0
Fosfor (mg/dL)	4.5	2.5-4.9
Magnezyum (mg/dL)	2.6	1.7-2.6
Ürik asit (mg/dL)	8	0-8.4
Alkalin fosfat (IU/L)	107	40-150
Gama GT (IU/L)	39	0-61
Trigliserid (mg/dL)	203	0-150
Total kolesterol (mg/dL)	196	110-200
Amilaz (IU/L)	820	0-110
Lipaz (IU/L)	350	0-78
Total protein (gr/dL)	6.4	6.4-8.3
Albumin (mg/dL)	3.3	3.4-4.8
iPTH (pg/mL)	10.2	12-72
25-hidroksi vitamin D (nmol/L)	37	25-125 (Kış mevsimi)
1-25 (OH)2 kolekalsiferol (ng/L)	54	35-80
Ferritin (ng/mL)	2292	23.9-336.2
TSH (µIU/mL)	3.12	0.34-5.6
ACTH (pg/mL)	82	<120
Kortizol (µg/dL)	7.25	5-23
Aluminyum (µg/L)	15	<20
CRP (mg/dL)	23	0-0.800
Lökosit (µl)	12000	4000-11000
Trombosit (µl)	230000	150000-450000

Elektrokardiografide QT kısalması (düzeltilmiş QT 0.38 sn) saptandı. Akciğer grafisi normaldi. Hiperkalsemi ve akut pankreatit tanıları ile tetkik ve tedavisine başlanan hastada batin ultrasonografisinde (USG) grade-1 hepatosteatoz, safra kesesi ve yolları normal, pankreas korpus ve kuyruğunda boyut artışı saptandı. Ayakta direkt batin grafisinde yoğun gaz gölgeleri dışında özellik saptanmadı. Batin bilgisayarlı tomografisi (CT) ve magnetic rezonans kolanjiyografik (MRCP) tetkik sonuçları pankreatit ile uyumlu bulundu. Hiperkalsemi etyolojisine yönelik olarak yapılan tetkiklerde intakt parathormon (iPTH) düzeyi suprese, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizon düzeyleri, tiroid hormonları, kalsiferol kesildikten bir hafta sonra bakılan 25-(OH) kolekalsiferol ve 1-25 (OH)2 kolekalsiferol düzeyleri ile serum alüminyum (Al) düzeyi normal bulundu. Serum ve idrar immünoelektroforezi normaldi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde metastaz düşündürücü bulgu saptanmadı. Kemik dansitesinde femur boynu ve lomberde -2.5 ile osteoporoz saptandı. Yan ve direkt batin düz grafilerinde ve el grafisinde aorta ve küçük damarlarda yaygın vasküler kalsifikasyon saptandı. Ekokardiyografik tetkikte diastolik disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi, aort ve mitral kapak kalsifikasyonları tesbit edildi. Günlük rezidü idrarı 100 ml civarında olan hastaya 500 ml izotonik sodyum klorür desteği ve düşük Ca'lu diyalizat (1,25 mmol/L) ile ardışık 2 seans hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Takiben serum Ca düzeyinde anlamlı bir düşme olmayınca 45 mg /gün tek doz pamidronat İV 400 ml izotonik sodyum klorür içinde 4 saatte uygulandı. Nazogastrik dekompresyon ile birlikte oral alımı kesilen hastaya parenteral beslenme, imipenem 1gr/gün, H2 reseptör blokeri, somatostatın, kan şekere göre kısa etkili insülin başlandı. Birinci haftanın sonunda klinik bulguları düzelen ve Ca, lökosit, C-reaktif protein (CRP), amilaz, lipaz düzeyleri normal sınırlara gerileyen hastaya, oral gıda alımı ile birlikte oral fosfor bağlayıcı olarak sevelamer 2400 gr/gün başlandı, uzun etkili mikst insüline geçildi, klopidogrel tekrar başlandı. Kontrol USG'de pankreatitin gerilediği saptandı. Hasta serum Ca düzeyi 8.4mg/dl, P düzeyi 5mg/dl, iPTH 100 pg/ml ile şifayla taburcu edildi.

TARTIŞMA

Burada iatrojenik hiperkalsemi ve bununla ilişkili akut pankreatit gelişen bir kronik hemodiyaliz olgusu bildirildi. Akut pankreatit hiperkalseminin nadir bir komplikasyonudur (10, 11). Çeşitli durumlarda ve bu arada D vitamini intoksikasyonunda gelişen hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit olguları sıkça bildirilme-

sine karşın (10); iatrojenik hiperkalsemi riskinin yüksek olduğu kronik böbrek yetmezlikli hastalarda böyle bir ilişkinin bir olgu dışında bildirilmemiş olması ilginçtir (11). Bu grup hastalarda akut pankreatit tanısının atlanıyor olması bir olasılıktır. Klinik bulgulara eşlik eden yüksek serum amilaz ve lipaz düzeyleri ve radyolojik bulgularla tanı konan olgumuzda hiperkalsemiden başka akut pankreatit risk faktörü saptanmadı. Düşük döngülü kemik hastalığı zemininde alınan aşırı Ca yükü (Ca içeren fosfor bağlayıcı ve yüksek diyalizat Ca konsantrasyonu) ve yüksek doz aktif vitamin D sonucu gelişen akut hiperkalseminin pankreatitle ilişkili olduğu düşünüldü. Hiperkalsemiye bağlı tekrarlayan akut pankreatit atakları ve hiperkalseminin düzeltilmesi ile bu atakların önlenildiği bildirilmiştir (10). Özellikle iatrojenik hiperkalsemi tedavi edilebilir ve önlenebilir bir durumdur, bu nedenle tanınması önemlidir. Var olan hiperkalseminin tedavisinin yanında, bilinen hiperkalsemi sebebinin ortadan kaldırılması tedavinin temelini oluşturur.

Anlamalı rezidü idrarı olmayan olgumuzda hiperkalseminin kontrol altına alınması için düşük Ca'lu diyalizat ile 2 seans hemodiyaliz tedavisi ve sonrasında %50 azaltılmış dozda ve tek doz olarak pamidronat tedavisi uygulanmıştır. Pamidronat osteoklast ile meydana gelen kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek hipokalsemik etki gösterir (12). Pamidronate adinamik kemik hastalığı riskini arttırabilme potansiyeline sahiptir. Hastamızda hiperkalsemi kliniğinin ciddiyeti nedeni ile altta olabilecek bir adinamik kemik hastalığı riskine rağmen, pamidronat tedavisi uygulanmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalsemi farklı etyolojik faktörlerle gelişebilir ve iatrojenik sebepler önemli bir yer tutmaktadır (1, 2). Bu grup hastalar Ca içeren fosfor bağlayıcıların yaygın kullanımı, zaman zaman yüksek doz aktif vitamin D preparatlarının kullanılmak durumunda kalınması ve yüksek Ca konsantrasyonlu diyalizat ile hemodiyaliz tedavisi gibi nedenlerle yüksek iatrojenik hiperkalsemi riski taşırlar. Düşük döngülü kemik hastalığı (adinamik kemik hastalığı, osteomalazi, osteoporoz, alüminyuma bağlı kemik hastalığı, hemokromatozis, stronsiyuma bağlı kemik hastalığı, beta-2 mikroglobuline bağlı amiloidozis nedeni kemik hastalığı veya mikst tip kemik hastalığı) olan üremik hastalar iatrojenik hiperkalsemiye özellikle yatkındır (1, 3, 4).

Olgumuzda altta yatan kemik hastalığının kesin nedeni tesbit edilememiştir. Klinik, radyolojik, biokimyasal belirteçler düşük döngülü

kemik hastalığı ayırıcı tanısında yol gösterici olmakla beraber, kesin tanı için yeterli olmamaktadır. Kemik dansitometresi üremik hastalarda genel popülasyonda olduğu gibi osteoporoz tanısında kullanılamamaktadır (13, 14). DM 'lu hastalar aynı zamanda yüksek adinamik kemik hastalığı riskine sahiptir. Olgumuzda düşük iPTH düzeyi ile sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi ve diğer laboratuvar testleri ile de granülatöz hastalıklar, başta multiple myelom olmak üzere diğer maligniteler, endokrin nedenler dışlanmıştır. Ferritin düzeyi yüksek olan hastamızda Al düzeyinin <20µg/L olması Al'a bağlı kemik hastalığı tanısından uzaklaştırmakla birlikte kesin ayırıcı tanı içinde sferoksamin testi ve kemik biyopsisi yapılmalıdır.

Serum D vitamini düzeylerinin normal saptanması olgumuzda osteomalazi olasılığını azaltmaktadır, fakat kesin olarak dışlamaya yetmemektedir. Olgumuzun DM ve romatoid artrit tanılı olması, postmenopozal dönemde bulunması, anamnezde uzun süreli kortikosteroid kullanımının olması osteoporoz da olabileceğini düşündürmektedir. Klinik özellikleri ve biokimyasal belirteçleri ile burada sunulan olgunun altta yatan primer kemik hastalığının düşük döngülü kemik hastalığı ile uyumlu olduğu görülmekle beraber kesin tanı için kemik biyopsisi ve tetrasiklinle işaretlenmiş histomorfometrik değerlendirme gerekmektedir. Olgumuzda genel durum bozukluğu ve eşlik eden acil tedaviyi gerektirir hiperkalsemi ve akut pankreatit varlığı nedeniyle primer kemik hastalığı etyolojiye yönelik tetkikler ileri dönük olarak planlanmıştır.

Son zamanlarda hiperkalsemi ile pankreatit ilişkisinden dolayı değil, kardiyovasküler ölüm ile Ca ve P kontrolü arasındaki ilişkinin belirlenmesinden dolayı bu grup hastalarda kemik parametrelerinin takibine yönelik ilgi artmıştır.

Ca ve P yükü fazla olan bu grup hastalar uzun vadede vasküler / valvüler kalsifikasyon ve daha ağır bir klinik tabloyu temsil eden, sepsis ve ekstremitte kaybıyla seyrebilen kalsifikaksi riski altındadır (5-9). Yakın geçmişte bu alandaki klinik uygulamalar için kapsamlı kılavuzlar yayınlanmıştır (15). Bu kılavuzlara göre kronik hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz tedavisi giriş kanında bakılan Ca düzeyinin 8.4-9.5 mg/dl, P düzeyinin 3.5-5.5 mg/dl, çıkış kanında Ca düzeyinin maksimum 10.2 mg/dl olması, birlikte Ca-P çarpımının 55'in altında tutulması önerilmektedir. Ayrıca sekonder hiperparatiroidiye karşılık bir grup hasta da düşük döngülü kemik hastalığı riski bulunması nedeni ile hedef iPTH düzeylerinin 150-300 pg/ml

olması önerilmektedir (5, 6). Bu grup hastalarda P kontrolünün temelini P kısıtlı diyet, P klirensi yeterli ve uzun hemodiyaliz tedavisi ve oral P bağlayıcı kullanımı oluşturur. Günümüzde yaygın kullanılan Ca'lu oral P bağlayıcılar önemli bir Ca kaynağı olduğundan elementer Ca alımının 1500 mg/gün ile sınırlanması için, diyalizat Ca düzeylerinin, özellikle aktif D vitamini kullanılan hastalarda, 1.25mmol/L olması önerilmektedir.

Olgumuzun düz kemik grafileri ve eko-kardiyografik tetkik sonucu yaygın vasküler ve valvüler kalsifikasyonun varlığına işaret etmektedir. Ciddi vasküler kalsifikasyonu olan ve/veya Ca yükü fazla olan hastalarda Ca'suz fosfor bağlayıcıların kullanılması önerilmektedir. Günümüzde Ca'suz fosfor bağlayıcı olarak birçok alternatif ilaç mevcut olup, bunlar Al'lu fosfor bağlayıcılar, sevelamer ve lantanyum karbonattır (16, 17). Biz hastamızda artmış Ca yükünü azaltmak için P bağlayıcı olarak sevelamer kullanımını tercih ettik.

SONUÇ

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar Ca içeren fosfat bağlayıcılar, yüksek doz aktif vitamin D kullanımı ve yüksek diyalizat Ca içeriği gibi nedenlerle iatrojenik hiperkalsemi riskine sahiptir. Yüksek Ca (ve P) yükü vasküler ve valvüler kalsifikasyon yanında akut pankreatit riskini de arttırabilir. Bu nedenlerle bu grup hastalarda Ca, P, Ca-P çarpımları ve iPTH düzeyleri periyodik olarak izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ross EA, Nissenson AR. Acid-Base and Electrolyte Disturbances, Daugirdas JT, Ing TS (ed). Handbook of dialysis (Second ed). Boston, Little, Brown and Company, 1994, 401-415.
2. Muhammedi MA, Piraino B, Rault R, Johnston JR, Puschett JB. Iatrogenic hypercalcemia in hemodialysis patients. Clin Nephrol. 1991; 36:258-261.
3. Chagnac A, Ori Y, Weinstein T, Zevin D, Korzets A, Hirsh J, et al. Hypercalcemia during pulse vitamin D3 therapy in CAPD patients treated with low calcium dialysate: the role of the decreasing serum parathyroid hormone level. J Am Soc Nephrol. 1997; 8:1579-1586.
4. Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. Am J Kidney Dis. 1990; 16:459-464.

5. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. Kidney Int. 2001; 60:324-332.
6. Russell R, Brookshire MA, Zekonis M, Moe SM. Distal calcific uremic arteriolopathy in a hemodialysis patient responds to lowering of Ca x P product and aggressive wound care. Clin Nephrol. 2002; 58:238-243.
7. Zacharias JM, Fontaine B, Fine A. Calcium use increase risk of calciphylaxis A case -control study. Peritoneal Dial Int. 1999; 19:248-252.
8. Barreto D V, Barreto F C, Carvalho AB, Cuppari L, Cendoroglo M, Draibe SA, et al. Coronary calcification in hemodialysis patient: The contribution of traditional and uremia-related risk factors. Kidney Int. 2005; 67:2085-7.
9. Ketteler M, Gross ML, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. Kidney Int. 2005; 67:120-127.
10. Waele BD, Smits J, Willems G. Recurrent pancreatitis secondary to hypercalcemia following vitamin D poisoning. Pancreas. 1989; 4:378-380.
11. Hochgelerent EL, David DS. Acute pancreatitis secondary to calcium infusion in a dialysis patient. Arch Surg. 1974; 108:218-219.
12. Miller PD. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? Semin Dial. 2007; 20:186-190.
13. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. Semin Dial. 2007; 20:423-430.
14. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006; 69:1945-1953.
15. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2005; 46:925-932.
16. Uhlig K, Sarnak MJ, Singh AK. New approaches to the treatment of calcium and phosphorus abnormalities in patients on hemodialysis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001; 10:793-798.
17. Asmus HG, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. Nephrol Dial Transplant: 2005; 20: 1653-1661.