

Kalsiyum dengesi: Hiperkalsemi-maligniteye bağlı humoral hiperkalsemi

Calcium homeostasis: Hypercalcemia-humoral hypercalcemia of malignancy

Mehtap ÇALIŞ, Oktay İNCEKARA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Plazma kalsiyum dengesi yalnızca bir kısmı anlaşılabilmiş kompleks bir homeostatik mekanizma tarafından oldukça belirgin konsantrasyonda devam ettirilir. Hücre ve organ fonksiyonlarının büyük bir çoğunluğu, ekstrasellüler sıvı kalsiyum konsantrasyonunun çok dar sınırlar içinde devam ettirilmesine bağlıdır. Önemli metabolik olayların bir kısmı ekstrasellüler iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki küçük değişikliklerden etkilenir. Bunlar:

- sinir fonksiyonunun ve nöral transmisyonun uyarılabilmesi,
- hücreler tarafından proteinler, hormonlar ve örneğin nörotransmitterler gibi diğer mediatörlerin salınımı,
- hücre cevabı ile hücre uyarılabilmesinin çift olarak meydana gelmesi (örneğin, kas hücrelerinde kontraksiyon halinde sekretuar hücrelerde sekresyon olması veya tersi),
- hücre proliferasyonu,
- kan koagülasyonu (pıhtılaşma olayında yer alan esansiyel enzimler için ko-faktör olarak rol oynayarak),
- hücre membranlarının geçirgenliğinin ve stabilliğinin devam ettirilmesi,
- enzim aktivitesinin düzenlenmesi (glikojenoliz, glukoneogenesis, ve protein kinazların özellikle kalsiyuma bağımlı enzimleri içeren kısmı),
- yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu.

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Mehtap ÇALIŞ
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Kliniği
Tel: (0212) 231 22 09/1329

Tam olarak ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklerin bu olayların çoğunluğunda nasıl olduğu kesin değildir. Fakat kalsiyumun plazma membranından karşıya geçişi, ekstrasellüler ortamdan sitozol ve intrasellüler yapılara geçişi çok önemlidir.

Ekstrasellüler sıvı kalsiyumundaki yükselmeler (hiperkalsemi) bu fonksiyonlarda bozulma yapar. Sonuçta hiperkalsemi bulantı, kusma ve konstipasyon gibi gastrointestinal bozukluklar; kas güçsüzlüğü ve hipotonisite içeren nöromusküler disfonksiyon, mental durumda bozulma, letarji, konfüzyon, koma ve en sonunda ölüm ile sonuçlanır (Tablo 1).

Tablo 1: Hiperkalseminin klinik bulguları

Nörolojik ve psikiyatrik

Letarji, konfüzyon, dizorientasyon, uyku bozukluğu,
Kabus görme, irritabilite, duygulanım bozuklukları,
Depresyon, hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma,
Stupor, koma.

Gastrointestinal

Anoreksia, kusma, konstipasyon, peptik ülser?, akut pankreatitis

Kardiovasküler

Hipertansiyon?, inotropik-kronotropik etki, aritmiler
Digoksin ile sinerjizm

Renal

Poliüri, polidipsi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis
Glomerüler filtrasyonun bozulması

Ekstrasellüler sıvı kalsiyumu plazma, bağırsak, kemik ve böbrek arasında meydana gelen kalsiyum değişiklikleri ile kontrol edilir. Kalsiyumun kemik, böbrek ve bağırsaklardan karşılıklı geçişi lokal ve sistemik faktörler tarafından düzenlenir. Hedef hücre çevresinde bu faktörlerin konsantrasyonları (sistemik hormonlar Parathormon ve Kalsitonin ve vitamin D metabolitleri) ekstrasellüler sıvı kalsiyum konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Kalsiyum homeostazisini etkileyen pek çok önemli başka hormonlarda mevcuttur. Bu faktörlerin çoğunluğu kemik üzerine aktiftir. Osteoklast aktive edici faktör, immün hücreler tarafından salınan moleküllerin (sitokinlerin) üzerinde aktivite gösterir. Kemik rezorpsiyonuna etkisi kesin olarak bilinen bu sitokinler; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), lenfotoksin, tümör nekrozis faktör (TNF), farklılaşmayı sağlatıcı faktör (differentiation inducing factor=DIF) ve lösemi inhibe eden faktör (leukemia inhibitory factor=LIF)'dir. Dönüşüm büyüme faktörü- α ve β (transforming growth factor=TGF- α ve β) ve trombositten elde edilmiş büyüme faktörü (platelet-derived growth factor=PDGF) kemik volumü, kemik rezorpsiyonu ve plazma kalsiyumu üzerine etkilere sahip olan faktörlerdir. Prostaglandinler, glukokortikoidler, östrojen ve androjenler, troid hormonları, insülin, insülin benzeri büyüme faktörleri, hematopoietik koloni stimüle eden faktörler (interlökin-3=multi-CSF, CSF-GM, CSF-M =CSF ve CSF-G) kalsiyum homeostazisi üzerinde rolü olduğu düşünülen diğer faktörlerdir.

Hastalarda en sık görülen maligniteler sıklıkla hiperkalsemi ile birlikte. Akciğer ve meme kanseri en sık görülen solid tümörler oldukları gibi en sık hiperkalsemi görülen kanserlerdir. Sık görüldükleri halde hiperkalseminin sık görülmediği tümörler olduğu gibi (Örneğin; kadın genital bölge karsinomları ve kolon karsinomları) tersi de bulunmaktadır (Örneğin; pankreas VIPomaları ve kolanjiokarsinoma).

Maligniteye bağlı humoral hiperkalsemi (hiperkalsemik sendrom, paraneoplastik sendrom) sistemik veya dolaşan humoral faktörlerin üre-

Tablo 2: Tümör faktörleri ve kemik

TGF'ler
PTH benzeri faktörler
Prostaglandinler
Lökosit sitokinleri (Osteoklast aktive edici faktörler)
1,25 D

timi nedeniyle oluşmaktadır. Bu hastalarda kemik metastazı olabilir veya olmayabilir. Önemli nokta hiperkalsemik faktör veya faktörlerin tümör tarafından veya tümöre yanıt olarak üretilmesi ve sistemik rol oynamasıdır. Bu faktörler (osteoklast-aktive edici faktörler olarak isimlendirilirler); PTH, PTH'a benzer faktörler, koloni stimülen faktörler (CSF), lökosit sitokinleri, prostaglandinler ve transforme edici büyüme faktörleridir (TGF) ve osteoklastik aktiviteyi artırarak hiperkalsemiye yol açarlar (Tablo 2).

Malignensiye bağlı hiperkalseminin farklı tiplerinde ekstrasellüler sıvı ve bağırsak, böbrek ve kemik arasında kalsiyum transportunda farklı anormallikler vardır. Bunlara göre maligniteye bağlı hiperkalsemi dört gruba ayrılabilir:

I. Grup: Hiperkalsemi, kemik metastazı olsun veya olmasın solid tümörlerle ilişkilidir. Bu tip hiperkalsemi akciğer ve baş-boyunun özellikle yassı hücreli karsinomuyla, böbrek ve over karsinomlarıyla birlikte olabilir ve genellikle malignensiye bağlı humoral hiperkalsemi olarak isimlendirilir.

II. Grup: Yaygın kemik metastazı olan solid tümörlerle ilişkilidir. Bu grubun en sık görülen örneği meme kanseridir.

III. Grup: Hiperkalsemi bozulmuş glomerular filtrasyon ve artmış kemik rezorpsiyonunun bir kombinasyonu nedeniyle görülmektedir (myelomda).

IV. Grup: Hiperkalsemi, en azından bazı olgularda kalsiyumun bağırsaklardan artmış absorpsiyonu ile birlikte artmış kemik rezorpsiyonu nedeniyle görülmektedir (lenfomalarda).

Maligniteye bağlı humoral hiperkalsemi sendromu sıklıkla fosfatın fraksiyonel eksresyonunda ve nefrojenik cAMP'de artış, plazma immün reaktif PTH seviyesinde azalma ile bir-

Tablo 3: Hiperkalseminin Ayırıcı Tanısı

Tanı	%
Primer hiperparatroidizm	54
Malign Hastalıklar:	25
Akciğer	35
Meme	25
Hematolojik (Myelom, Lenfoma)	14
Baş-boyun	8
Renal	3
Prostat	3
Diğerleri	8
Primeri bilinmeyenler	7
Diğer Nedenler:	21
Hipertroidizm	
İmmobilizasyon	
Vit D intoksikasyonu	
Vit A intoksikasyonu	
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi	
Akut renal yetmezliğin diüretik fazı	
Kronik renal yetmezlik	
Thiazid diüretikleri	
Sarkoidoz ve diğer granümatöz hastalıklar	
Süt-alkali sendromu	
Addison Hastalığı	
Paget Hastalığı	

liktedir. En sık görülen diğer bulgular; yüksek veya düşük normal serum 1,25-dihidroksi vitamin D seviyesi, orta derece metabolik alkaloz, artmış renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu ve azalmış kemik formasyonu ile birlikte artmış kemik rezorpsiyonunun morfolojik parametreleridir.

Osteolitik kemik metastazlarına bağlı hiperkalsemide humoral hiperkalsemide rol oynayan faktörlerden farklı olarak kemik rezorpsiyonu ve böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu artmıştır.

Klinisyenler hiperkalsemiyle sıkça izole bir laboratuvar anormallik olarak karşılaşır. Tablo 3'te belirtildiği gibi olabilecek tanılarının listesi oldukça geniştir. Her ne kadar pratikte bu nedenlerin %90'nını primer hiperparatroidizm ve malignensi oluşturuyorsa da bu nedenlerin tümü ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Fakat klinisyenler hiperkalsemi ile karşılaştıklarında ilk önce bu iki nedeni araştırmalıdır. Serum kalsiyum seviyesinin belirlenmesi rutin olarak yapılmaya

Tablo 4: Malignitede Hiperkalsemi Tedavisi

1. Tümörün çıkarılması
2. İntravenöz sıvılar
3. Furosemid
4. Bifosfanatlar
5. Kalsitonin/ glukokortikoidler
6. Plikamisin (Mitramisin)
7. Fosfat
8. İndometazin
9. Deneysel
Gallium nitrat
Sisplatin
Wr-2721

Tablo 5: Hiperkalseminin Acil Tedavisi

İntravenöz salin ve
1. İntravenöz bifosfanat
2. Kalsitonin/ glukokortikoidler
3. Plikamisin (Mitramisin)

başladığından beri hiperkalseminin diğer nedenlerinin belirlenmesinde olduğu gibi malignensi ile birlikte hiperkalsemili hastaların belirlenmesinde de artış olmuştur.

Maligniteye bağlı hiperkalsemide serum kalsiyum seviyesinde progressif olarak bir artış söz konusudur, bu nedenle hiperkalsemi tespit edilince mutlaka tedavi edilmelidir. Tümöre bağlı ortaya çıkan hiperkalsemide prognoz oldukça kötüdür. Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde; tümörün çıkarılması, intravenöz sıvılar, furosemid, bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler, plikamisin, fosfat, indometazin, sisplatin, gallium nitrat, WR-2721 (Amifostin) kullanılması yer alır (Tablo 4). Amifostin ile yapılan çalışmalar sonucu hiperkalsemi tedavisinde değil, sisplatinin renal toksisitesini önlemek için kullanılması ön plana çıkmıştır. Orta derecede ve asemptomatik hastalar (serum kalsiyumu 12.5-13.0 mg/dl'den düşük olanlar) acil olmayan formlarda tedavi edilebilir, fakat semptomatik ve serum kalsiyumu 13 mg/dl üstünde olanlar acil tedavi gerektirir (Tablo 5).

Bifosfonatlardan etidronat, klodronat, pamidronat, ibandronat, alendronat, zolendronat

Tablo 6: Malignensiye bağlı hiperkalsemide tedavi şemaları

Etken madde	Doz	infüzyon süresi
Klodronat	1500 mg	2+saat
Pamidronat	90 mg	2+saat
Ibandronat	4-6 mg	2 saat
Zoledronat	4 mg	15 dakika

kullanılabilir (Tablo 6). Etidronat 7.5 mg/kg/gün infüzyon 3 gün süreyle kullanılmıştır. Klodronat 300 mg/gün- 7 gün süreyle ve 1500 mg tek doz 4 saat infüzyon şeklinde kullanılmış, hastaların %80'inde etkili bulunmuştur. Fakat serum kreatinin düzeyinde artış meydana getirmiştir. Pamidronat yapılan çalışmalarda etidronat ve klodronattan daha etkin bulunan bir bifosfonattır. Ciddi hiperkalsemide (kal-

Tablo 7: Malignensiye bağlı hiperkalsemide Zoledronat ve Pamidronat

	Zoledronat 8 mg n=90	Pamidronat 90 mg n=99
Cins		
Erkek	60	56
Kadın	30	43
İrk		
Beyaz	70	76
Siyah	15	17
Asyalı	2	1
Diğer	3	5
Yaş		
Ortalama	58.7	59.0
Ortanca	61.0	61.0
Sınır	21-84	25-87
<65 yaş	59	67
>65 yaş	31	32
Primer kanser		
Akciğer	25	23
Meme	14	15
M. Myeloma	5	9
Baş-boyun	9	12
Renal	10	11
Bilinmeyen	1	4
Hematolojik	7	7
Diğer	19	18
Kemik metastazı		
Yok	40	54
Var	50	45
Kalsiyum seviyesi	12-18 mg/dL	12-20 mg/dL
PTH seviyesi		
≤ 2 pmol/L	59	65
> 2 pmol/L	25	24
BUN/Kreatinin oranı	17.4	15.6
Kanser tanısına kadar geçen süre		
<1 ay	23	24
1-<6 ay	19	22
6-<12 ay	8	15
≥12 ay	40	38

siyum 16 mg/dl) 90 mg gerekebilir. Hastaların %95'inde 3-7 günde serum kalsiyumu normale düşer. Acil yanıt gereken hastalara kalsitonin konkomitant olarak ilk 72 saat boyunca verilir. Gerekğinde pamidronatın tekrar intravenöz infüzyonu yapılabilir. Oral kullanımda ülserler yapabilir. Trombositopeni, hipokalsemi yapabilir, fakat kalsiyum seviyesi 8 mg/dl altına düşmez ve genellikle semptomatik değildir. Oral bifosfanatların emilim zorlukları ve pamidronatın uzun infüzyon süresi daha etkili ve kolay uygulanabilen ajanların arayışına neden olmuştur. Zolendronat ve ibandronat yeni jenerasyon oldukça potent ajanlardır, osteoklast-kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedirler. Zolendronat (4 mg) pamidronattan (90 mg) 18 kat daha etkin bulunmuştur ve nefrokalsinozis yapmamaktadır. Major ve arkadaşları çift kör, kontrollü randomize, çok merkezli iki çalışmada, serum kalsiyum düzeylerinin 4 gün içinde zolendronat

kullanılan hastaların %50'sinde, pamidronat kullanılan hastaların %33'ünde normalleştiğini tespit etmişlerdir (Tablo 7). Preklinik çalışmalarda zolendronatın antitümör aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar meme ve prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarının önlenmesinde zoledronatın kullanımını araştıran çalışmalara neden olmaktadır. İbandronat (6 mg) Avrupa'da kanserle ilgili orta ve ciddi hiperkalsemide ruhsatlandırılmıştır. Çok az sayıda hastada serum kreatinin seviyesinde artış meydana gelmektedir. Oral formulasyonun da üriner kalsiyum ve kollajen yıkım ürünlerini azalttığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Günümüzde bifosfanatlar Amerika ve Avrupa'da olduğu gibi Türkiye'de multipl myelomalı hastaların kemik komplikasyonlarının önlenmesinde, solid tümörlere (meme, prostat ve akciğer kanserleri) bağlı kemik metastazlarının tedavisinde ve hiperkalsemide kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mundy GR: Calcium homeostasis: Hypercalcemia and hypocalcemia. 2th edition, Martin Dunitz Ltd. 1990.
2. Rosenthal PE: Paraneoplastic and endocrine syndromes. In: Clinical Oncology. ED: Lenhart RE, Osteen RT, Gansler T. The American Society Inc, Atlanta, 721-733,2001.
3. John W, Foon K, Patchell R: Paraneoplastic syndromes. In: Cancer Principles and Practice of oncology. ED: Devita VT, Hellman S, Rosenberd SA. 5th edition, Philadelphia, Lippincott-Raven. 2397-2422,1997.
4. Tuttle KR, Kunau RT, Mundy GR: Renal tubular calcium reabsorption is increased in hypercalcemia of malignancy. Clin Res, 37: 463A,1989.
5. Harinck HJJ, Bijvoet OLM, Plantingh AST: Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonate and sodium chloride. Am J Med, 82:1133-42,1987.
6. Williams PR, Smith NC, Cooke-Yarborough C, Little DG: Bisphosphonates and nephrocalcinosis in a rabbit leg lengthening model: a histological and therapeutic comparison. Pharmacol Toxicol 89(3):149-52, 2001.
7. Lortholary A: Tumor-induced hypercalcemia. Review of bisphosphonate treatment. Rev Med Interne 22(7):648-52, 2001.
8. Sulkala M, Wahlgren J, Larmas M at al: The effects of MMP inhibitors on human salivary MMP activity and carries progression in rats. J Dent Res 80(6):1545-9, 2001.
9. Cheer SM, Noble S: Zoledronic acid. Drugs 61(6):799-805; discussion 806, 2001.
10. Major P, Lortholary A, Hon J : Zolendronic asid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy:a pooled analysis of two randomised controlled trial. J Clin Oncol ; 19 (2): 558-567, 2001.