

İç Hastalıkları

Hiperkalsemi Sendromu

*Nevzat DALGIÇ**

*Durak YETKİN***

Vücudumuzdaki doku ve sıvıların birleşimine giren kalsiyum, kalsiyum birleşikleri halinde vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturur. Sıvılarda ise solüsyon halinde % 1'ini oluşturur. Kemik ve diş teşekkülü, kanın pıhtılaşması, kalp ritminin korunması, nöromusküler iletimin ayarlanması, süt yapımı, hücre membran potansiyeli ve geçirgenliğinin düzenlenmesi gibi bir çok fizyolojik olayların işleminde rol oynayan kalsiyum, bir çok enzimler, mukoproteinler ve mukopolisakkaritler için gerekli bir maddedir (1, 2, 5,6).

Vücut için günlük 0,5 - 1 gr Ca alınması yeterlidir. Gebelikte, süt emzirme döneminde, çocuklukta ve gençlerde günlük ihtiyaç artarak 1,5-3 gr'a kadar çıkabilir.

Diyetle alınan kalsiyum düedonum ve jejenumdan aktif olarak emilerek kana geçer. Kalsiyumun barsaktan emilebilmesi için Vit. D ve asit ortam gereklidir. Alkali ortamda yağlar, fosfatlar, okzalatlarda kalsiyum ile birleşerek emilimi engellerler. Ayrıca malabsorpsiyonda ve kronik barsak hastalıklarında kalsiyum emilimi azalır (1, 2, 5, 6).

Plazmaya geçen kalsiyum kemiklerde depo edilir. Kemiklerde osteoblastik aktivite ve osteoklastik aktivite dengededir. Kemiklerdeki kalsiyumun % 85'i kalsiyum fosfat, % 12'si kalsiyum karbonat halinde. Normal erişkinlerde iskelet sistemine giren kalsiyumla çıkan kalsiyum birbirine eşittir. Böylece kemikteki kalsiyum miktarı dinamik bir denge halindedir. Bu dengeyi parathormon, kalsitonin, Vit. D, plazma proteinlerinin seviyesi, östrojen ve androjenler, sürrenal ve tiroid hormonları sağlamaktadır (2, 3).

Kalsiyum idrar ve dışkı ile atılmaktadır. İdrarla atılan kısım az olup ortalama 150 mg/gün kadardır. Dışkı ile ise emilmemiş kalsiyum ile az miktar barsaktan salgılanan kalsiyum atılmaktadır. Gebelik ve emzirme esnasında ise fetüs ve süte fazla miktarda kalsiyum geçmektedir.

Normal erişkinlerde idrarla atılım için gerekli olan eşik % 7 mg'dır. Serum kalsiyumu ortalama olarak 9,50'si iyonize kalsiyum olup hemen hepsi glomerüllerden filtre olurlar. Glomerüllerden filtre olup tubuluslara geçen kalsiyumun % 99'u tubuluslar tarafından reabsorbe edilir ve geriye kalanı itrah edilir (2, 13,14).

Kalsiyumun idrarla atılımı; paget hastalığı, steroide bağlı osteoporoz, primer renal tübüler asidoz, idiyopatik hiperkalsemi gibi durumlarda artar. Büyüme çağlarında, gebelik ve laktasyonda, kalsiyumdan fakir diyet alınımında, steatorede, osteomalazide, akromegali, hipoparatiroidi ve hipotiroidi de, non-metabolik kemik hastalıklarında da atılım azalır. Ayrıca parathormon, Vit. D ve Dihidrotakisterol idrarla kalsiyum ekskresyonunu azaltır, fakat parathormon aşırılığı durumlarında hiperkalsemiye sekonder olarak böbrek tubuluslarına gelen kalsiyum yükü arttığı için kalsiyum ekskresyonu artabilir (2, 5, 6,13,15)

HİPERKALSEMİ SENDROMU

Serum kalsiyum düzeylerinin normalden yüksek bulunması ve buna bağlı klinik belirtilerin görülmesine hiperkalsemi sendromu denir. Normalde kan kalsiyum düzeyi sabit olup % 9-11 mg (4,5-5,5) rneq/It' dir. Bunun % 40-60'ı iyonize kalsiyum yani diffüzl kalsiyumdur. % 10 sitrat, bikarbonat, sülfat ve fosfat şeklinde kalsiyum kompleksleri olarak bulunur. Diğerleri ise non-diffüzl olup kan proteinlerine bağlıdır.

Serum kalsiyum düzeyleri üç hormonun etkisi altındadır (1,4).

1. Parathormon: Kan kalsiyumunu yükseltir. Kemiklerden kalsiyum çözülmesine ve kana geçmesine neden olur. Osteoklastik aktiviteyi artırır.

2. Thyro-Calcitonin: Kan kalsiyumunu düşürür. Kandaki kalsiyumun kemiklere bağlanmasını artırır. Osteoblastik aktiviteyi artırır (24).

* Van Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı

** Cumhuriyet Univ. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğr. Üyesi

3. Vit. D: Barsak mukozasından kalsiyum absorpsiyonunu artırır. D hipervitaminozu halinde kemik üzerine direkt etkisi ile kalsiyumun kemiklerden liberasyonunu sağlar.

Serum kalsiyumunun % 11 mg'dan fazla olmasına hiperkalsemi denir. Çeşitli hallerde ortaya çıkan hiperkalseminin sebepleri Tablo ~ I'de verilmiştir (1, 3, 5,11).

Tablo — 1
Hiperkalsemi Sebepleri

1. Kalsiyumun barsaktan absorpsiyonunun artması:
a. Vit. D intoksikasyonu
b. Süt-alkali sendromu
c. Sarkoidozis
d. Tüberküloz
e. Hipotiroidi
2. Kalsiyumun kemikten rezorpsiyonunun artması
a. Primer hiperparatroidi
b. Vit. D intoksikasyonu
c. Multiple Myeloma
d. İmmobilizasyon (Hareketsizlik)
e. Malign hastalıklar
f. Hipertiroidi
3. Kalsiyumun idrarla atılımının azalması:
a. Primer hiperparatroidi
b. Multiple Myeloma
c. İmmobilizasyon (Hareketsizlik)
d. Malign hastalıklar
e. Hipertiroidi
f. Thiazid grubu diüretikler
4. Bilinmeyen:
a. İdyopatik infantil hiperkalsemi
b. Adrenal yetmezlik sonrası oluşan hiperkalsemi

HİPERKALSEMİNİN GÖRÜLDÜĞÜ DURUMLAR

1. Primer Hiperparatroidi: Sıklıkla paratiroid adenomu sonucu ortaya çıkan primer hiperparatroidide parathormon serumda yüksektir. Parathormon böbrekte distal tübülüslerde fosfat absorpsiyonunu azaltarak fosfat diürezine ve kemiklerden kalsiyum çözülmesine sebep olur. Kemiklerde yer yer dekalsifikasyon ve kistler oluşur. Buna Osteitis Fibrosa Cystica Generalisata veya Von-Reclinghausen hastalığı denir. İdrarda hem kalsiyum hem de fosfor fazladır. Kanda ise kalsiyum fazla, fosfor düşüktür. Alkalen fosfataz normal veya artmıştır. Hastada poliüri, bulantı-kusma, kemik ağrısı, kistik lezyonlar ve patolojik lezyonlar (kırıklar) görülür. Dişlerde lamina dura kaybı, gözlerde bant (teratopatisi vardır.

Primer hiperparatroidili olan hastaların % 89'da paratiroid adenomu, % 18'de paratiroid hiperplazisi, % 2'de ise paratiroid kanseri söz konusudur.

2. Vit. D İntoksikasyonu: tik defa 5928'de tarif edilmiş olan Vit. D intoksikasyonu bugün artık iyi bilinmektedir. İntoksikasyon ister tedavi amacıyla, ister başka amaçla Vit. D içeren toniklerin uzun süre alımı sonucu ortaya çıkabilir. Normal ihtiyaçtan 500-1000 misli Vit. D alındığında hiperkalsemi gelişir. Uzun bir süre 1 mg/gün Vit. D alınması veya haftalarca 30 mg'den fazla total doz Vit. D alınması sonucu intoksikasyona bağlı hiperkalsemi gelişebilir.

Hiperkalsemiye ait tehlike işaretleri şiddetli susuzluk, uykuya meyil, anoreksi ve dispepsidir. Bunlarda poliüri, idrar konsantrasyon yeteneğinin kaybı ve kan üresinde artma ile böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Ayrıca nefrokalsinozis sıklıkla görülür. Gençlerde ve çocuklarda gelişme geriliği görülebilir.

Vit. D intoksikasyonunda idrar kalsiyumu artmıştır. Bazen kan fosforu ve alkalen fosfatazı artabilir. Röntgende metafizde opak bantlar ile birlikte dekalsifikasyon görülür. Arteriyel kalsifikasyon sonucu hipertansiyon gelişir. Vit. D'nin aşırı alımında sadece barsak mukozasında kalsiyum absorpsiyonunu artırarak etki etmeyip, kemiklerden kalsiyum çözülmesinde bir artma ile birlikte kemik üzerinde direkt bir etki yaparak hiperkalsemi gelişir.

3. Süt-Alkali Sendromu (Burnett Sendromu): Gastro-duodenal ülserlerin tedavisinde ve kanamalarda kullanılan sippy diyetinde olduğu gibi sürekli süt verilen hastalarda ve absorbe olan alkali ilaç alanlarda, süt-alkali sendromu denilen çoğu kez reverzibl olup, bulantı-kusma, poliüri, hiperkalsemi, alkali idrar ve uzun süre sonra ise üremi ile kendini gösteren bir sendrom görülür.

1949 yılında Burnett tarafından tarif edildiğinden beri akut ve kronik olgular gözlenmiştir. Bu hastalarda uzun süren bir ülser hikayesi ve radyolojik olarak ülser nişi vardır. Hastalar tedavi amacıyla gelişigüzel NaHCO₃, CaCO₃, MgCO₃ tuzları almakta ve kalsiyumdan zengin olan süt içmektedirler.

Bu hastalarda idrarda kalsiyum fazla olmamasına karşı hiperkalsemi ve aikaloz vardır. Kan fosforu ve alkalen fosfataz normaldir, idrar bol ve dilüedir. Dehidratasyon, hiponatremî, hipofosfatemi vardır.

4. Sarkoidoz: Bu hastalarda hiperkalseminin sebebi bilinmemektedir. Fakat barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırdığı, gaitada kalsiyumun azaldığı izlenmektedir. Burada hiperkalsemiye endojen olarak ortaya çıkan Vit. D'ye benzer ve bir maddenin rol oynadığı düşünülmektedir.

5. Multiple Myeloma: Kemik iliğinin yaygın bir tümörü olan multiple myeloma olgularının % 20-60'da aktif kemik tahribine bağlı olarak kemiklerden büyük miktarlarda kalsiyumun serbest kalması sonucu hiperkalsemi oluşur. Ayrıca böbreklerin de tutulması ile kalsiyumun atılımının azalmasına bağlı da hiperkalsemi oluşabilir. Bazen kan kalsiyumu % 20 mg'a kadar çıkar. Serum fosforu normaldir. Multiple myelomada böbrekler, akciğerler, mide mukozası ve damar duvarlarında kalsiyum birikir ve buna bağlı belirti ve bulgular görülür.

6. İmmobilizasyon (Hareketsizlik): Medulla spinalis yaralanma ve fraktürleri, poliomyelit, osteomyelit ve diğer ortopedik hastalıklar ile hareketsizliği gerektiren durumlarda uzun süre yatmaya, hareketsiz kalmaya bağlı vertebral kolonda dekalsifikasyonlar görülür. Dekalsifikasyon hiperkalsemi ile birlikte ve idrarda hiperkalsiüri bulunur.

Dekalsifikasyon belirgin olarak adaleler ve tendonlar tarafından kemikler üzerine yapılan normal traksiyonun yokluğu ile birlikte bozulmuş kemik metabolizmasına bağlıdır.

7. Malign Hastalıklar: Yayılmış kanser olgularında hiperkalseminin varlığı Klemperer tarafından ortaya konmuş olup, kemik metazastaları olsun veya olmasın bazı kanserlerde hiperkalsemi görülmektedir. Meme, prostat, akciğer, tiroid, över ve uterus tümörleri ile retiküler sarkom, lenfosarkom, hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, hipernefroma gibi malign durumlarda hiperkalsiüri ile birlikte hiperkalsemi görülmektedir.

Malign hastalığı olan olgularda plazma fosforu normal, alkalin fosfatızı yüksektir. Hiperkalsemi oluşması, tümörün ostrogen veya androgenlerle yapılan tedavisi, kemik metastazları sonucu kalsiyumun kana geçmesi, immobilizasyon, Vit. D ve parathormona benzer özelliklere sahip maddelerin tümör tarafından salgılanması gibi birçok sebeplere bağlıdır.

8. Adrenal Yetmezlikten Sonra Oluşan Hiperkalsemi: 1948'de Kepler ve 1953'de Sprague, Cushing sendromu sebebi ile subtotal adrenalectomi yapılmış olgularda hiperkalsemiyi bildirmişlerdir. Böyle hastalar asteni, poliüri, bulantı-kusma ve susuzluk gösterirler. Hiperkalseminin sebebi bilinmemektedir.

9. Hipertiroidi: Hipertiroidi genellikle osteoporoz, hiperkalsiüri ve hızlanmış kalsiyum değişimi ile birlikte seyreder. Kan fosforu ve alkalin fosfataz normaldir. Böbrek yetmezliği belirgin olmayıp kan üresi artmıştır. İdrar dansitesi düşük olabilir. Karın ağrısı, bulantı-kusma görülür. Tedavi ile düzelebilir. Hipertiroidi ile birlikte hiperparatiroidinin görülmesi nadir olmakla birlikte yayınlanmış birkaç olgu vardır.

10. Hipotiroidi: 1958 yılında Royer, konjenital hipotiroidide hiperkalsemi ve nefrokalsinozisin varlığını göstermiştir. Düşük kalsiyum diyeti ve steroid tedavisine rağmen hiperkalsemi sebat edebilir. Nefrokalsinozisin derecesi, distal tubulus hücrelerindeki minimal kalsiyum birikintilerinden, Henle kulpu, distal tubulus veya toplayıcı kanatlardaki atrofi ile birlikte, interstisyel infiltrasyona kadar büyük oranda değişir. Bu radyolojik olarak da görülür. Hipotiroidi de görülen hiperkalsemi, steroid metabolizmasının yavaşlamasına bağlı Vit. D'ye karşı aşırı duyarlılık sonucu kalsiyumun barsaktan absorpsiyonunun artması ile ortaya çıkar.

11. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi: Çocukluk devresinde nadiren görülen bu metabolik hastalığın iki şekli izole edilmiştir.

a. Benign şekil: Büyümenin durması, iştah kaybı, susuzluk, kabızlık, adale hipotonisi, davranış bozuklukları ve irritabilite ile karakterizedir. Röntgende, metafizde koyu bantlar görülür. Kan kalsiyumu % 12 mg'dan fazladır ve hiperkloremik asidoz görülebilir. Ayrıca alfa-2 globülin artmıştır.

b. Malign şekil: Mental retardasyon, hipertansiyon, yüzde morfolojik değişiklikler vardır. Bunlar epikantus, yukarı çekilmiş burun, ağız köşelerinden aşağı doğru bükülmesi, düşük kulak, şaşılık ve krani-osriostozis ile birlikte olan mikrosefalidir. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, alkalin fosfataz düşüklüğü, hiperkolesterolemi, A hipervitaminozu, kan ile idrarda sitrik asidin azalması başlıca bulgulardır. Bütün bu çocuklarda D₂ ve D₃ vitaminine karşı aşırı bir duyarlılık vardır ve Vit. D ile zenginleştirilmiş süt için çocuklarda hiperkalsemiye daha fazla rastlanmaktadır.

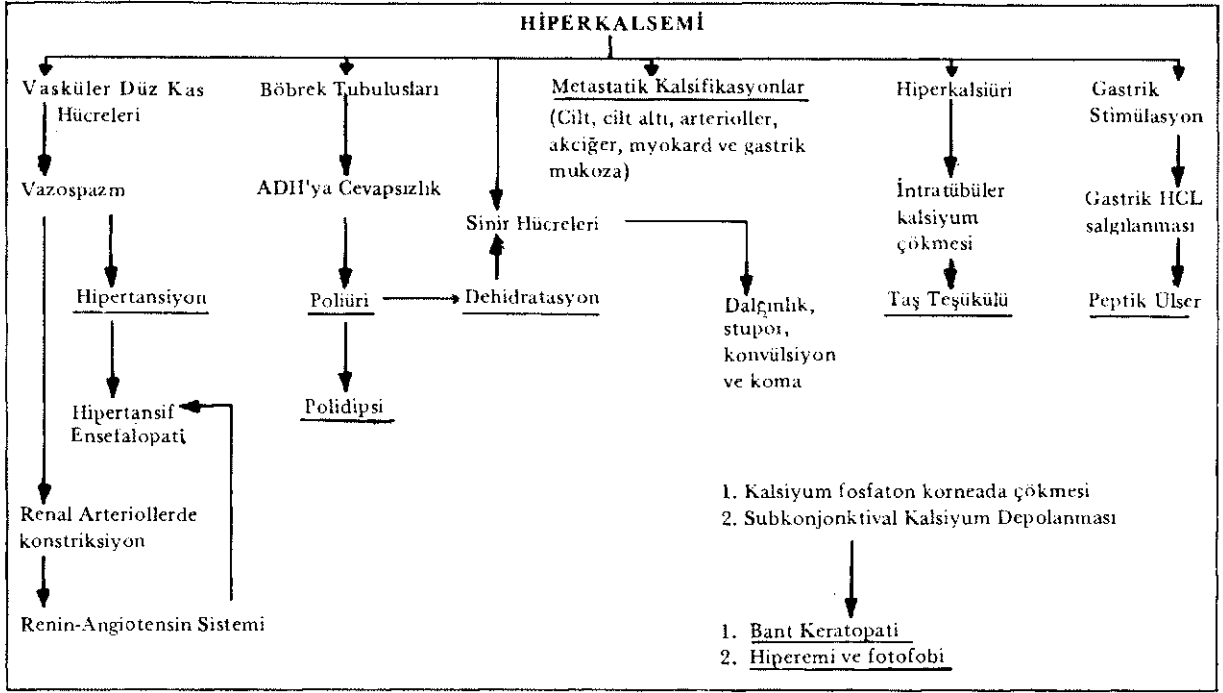
KLİNİK

Hiperkalsemi sendromunda klinik belirtilen çok çeşitli olup, bazıları daha fazla olarak görülebilir (12, 15) (Şekil 1).

İştahsızlık, bulantı-kusma, ağız kuruluğu, ağızda metal tadı, susuzluk, kabızlık, karın ağrıları gibi gastrointestinal belirtiler görülür. Bunlar santral kaynaklı olduğu gibi sekonder böbrek yetmezliği, hiperparatiroidi ve gastrik stimülasyon sonucu oluşan peptik ülserle bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

Uykusuzluk, iştme kusuru, unutkanlık, şiddetli oksipital ağrılar, adale zafiyetine bağlı çabuk yorulma, desortantasyon, kişilik bozuklukları, konfüzyon, refleks azlığı ve kaybı, fasial paralizi, gelişme geriliği, stupor, letarji, konvülsiyon ve koma gibi nörolojik belirtiler görülebilir.

Hiperkalsemi de kalpde kontraktilite artarak sistol uzar ve kalp sistolde durur. Serum kalsiyumu % 12 mg'ın üzeri yükseldiği zaman aritmiler veya asistoliye



Şekil - 1: Hiperkalsemiye bağlı oluşan klinik bozuklukların oluş mekanizması

bağlı ani ölümler gelişebilir. Hiperkalsemi sonucu vasküler düz kaslarda kalsiyum birikmesine bağlı hipertansiyon geliştiği gibi renal arteriollerdeki konstriksiyona bağlı da hipertansiyon gelişebilir.

Ciltte kaşıntı, kalınlaşma ve terlemede azalma görülür. . Yüz ifadeleri parkinson hastalarındaki gibi anlamsızdır.

Görmede bulanıklıklaşma, fotofobi, korneada kalsifikasyon, bant keratopatisi görülebilir.

Hiperkalsemide böbreklerde de nefrokalsinozis ve böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir ki buna hiperkalsemik nefropati denir (23).

TEDAVİ

Hiperkalsemi sendromunun en iyi tedavisi altta yatan sebebin düzeltilmesi ile olur. Tedavide diğer yaklaşım ise serum kalsiyum konsantrasyonunun normale düşürülerek patolojik etkilerinin azaltılması ve kalsiyum alımının azaltılmasıdır.

Primer ve sekonder hiperparatiroidizmde adenom cerrahi olarak çıkartılır. Hiperplazi varsa 4 paratiroid bezinin 3'ü tamamen, 4'üncüsünün ise yarısı çıkartılır.

Süt-alkali sendromunda süt ve alkali alınması durdurulur.

Serum kalsiyum düzeyinin düşürülmesi için yapılan tedaviler şunlardır (16):

1. Hastalar serum fizyolojik ile hidrate edilerek ekstrasellüler sıvı hacmi genişletilir ve kalsiyumun idrarla atılımı artar.

2. Rehidratasyona bağlı oluşan poliüriye rağmen loop diüretikleri denen Frusemid ve Etakrinik asit intravenöz olarak verilir.

3. Sodyum sülfat verilerek kalsiyumun böbreklerden atılımı artırılır.

4. İntarvenöz 0,1 molar fosfat solüsyonu verilerek kalsiyumun kemiklerde çökmesi artırılırken, rezorbsiyon azaltılır.

5. Malign hastalıklar gibi kronik hiperkalsemi olgularında sodyum-fosfat şeklinde oral fosfor ve intravenöz sodyum EDTA verilerek kalsiyumunu barsaktan emilimi azaltılır.

6. Sitostatik bir antibiyotik olan Mitramisin, kalsiyumun kemiklerden rezorbsiyonunu azaltarak etkili olmaktadır. Mitramisin, kemik hücrelerinde RNA sentezini inhibe ederek de etkili olur ve diğer tedavilere dirençli hiperkalsemi olgularında kullanılır.

7. Kalsitonin, serum kalsiyumunda akut bir düşmeye sebep olmasına rağmen hiperkalsemi tedavisinde kullanılmamaktadır.

8. Kortikosteroidler. maligniteye ve sarkoidoza bağlı hiperkalsemilerde ayrıca D vitamini intoksikasyonunda etkili olmaktadır.

9. Akut hiperkalsemi krizlerinde periton diyalizi veya kalsiyumsuz dializle yapılan hemodiyaliz serum kalsiyum düzeyini süratle düşürmektedir.

10. Oral indometasin ve aspirin verilmesi, prostoglandin E₂'nin sentezini inhibe ederek ve böbreklerden atılımın artırmak suretiyle etkili olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Symposium on the etiology and medical management of hypercalcemia, Metal). Bone Dis., 2: 143, 1980.
2. Root AW, HK Harrison: Recent advances in calcium metabolism., Pediatrics, 88 (1): 1, 1978.
3. Schneider AB, LM Sharwood: Calcium hemostasis and the pathogenesis and management of hypercalcemic disorders., Metabolism, 23: 975, 1974.
4. De Luta HF: Recent advances in our understanding of the Vit. D endocrin system., J. Clin. Med., 87: 8, 1979.
5. Avioli LV: Calcium, Phosphorus, and bone metabolism. In: Wyngaarden JB, Smith LH (Eds): Cecil-Loeb Text Book of Medicine, WB Saunders Com. Sixteenth Ed. Philadelphia, London, Volume 2, p: 1318, 1980.
6. Braunwald E, RS Koff: Calcium, Phosphorus and Vit. D metabolism. In: Isselbacher KJ, CT Petersdorf, WB Wintrobe, DR Adams, E Braunwald (EDS): Harrison's Principles of Internal Medicine., Ninth Ed., McGraw Hill Book Com., New York, Toronto, p: 1832, 1980.
7. Thomas WC, Wiswal JG, Connor TB, JE Connor, JE Howard: Hypercalcemic crisis due to hyperparathyroidism. Am. J. Med. 24: 229, 1958.
8. Counts SJ, DJ Bayhink, FH Shen, et al: Vit. D intoxication in an anephric child. Am. Intern. Med., 82: 196, 1975.
9. Davies M, Adams PH: The continuing risk of Vit. D intoxication, Lancet, 2: 621, 1978.
10. Rodman JS, LM Sherwood: Disorders of mineral metabolism in malignancy. Academic Press, New York, p: 577, 1978.
11. Rose E, RS Boles: Hypercalcemia in Thyrotoxicosis. Med. Clin. North Am., 37: 1715, 1953.
12. Christensen T, K Hollstrom, B Wangle: Clinical and laboratory findings in subjects with hypercalcemia. Acta Med. Scand., 200: 355, 1976.
13. Hamburger J, J Crosnier, JP Grünfeld: Nephrology., John Wiley and sons Inc. New York, p. 472, 1979.
14. Epstein F'H: Calcium and the kidney., Am. J. Med. 45: 700, 1968.
15. Suki WN, G Eknoyan, FC Rector, DW Seldin: The renal diluting and concentrating mechanisms in hypercalcemia Nephron, 6: 50, 1979.
16. Salmon SE: Malignant Disorders. In: Krupp, MA, MJ Chatton, MJ (Eds): Current Medical Diagnosis and Treatment, Lange Medical Publications, Los Altos, California, p: 1033, 1979.
17. Goldsmith RS, SH Ingbar: Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies, N. Engl. J. Med. 274: 1, 1976.
18. Singer FR, RM Near, TM Nurrey, HT Keutman, et al.: Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma., N. Engl. J. Med., 283: 634, 1970.
19. Masery SE, E Mueller, AG Silverman, CR Kleeman: Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia., Arch. Intern. Med. 121: 307, 1968.
20. Suki WN, JJ Yium, M Von Minden, C Saller-Hebert, et al.: Acut Treatment of hypercalcemia with Fosemide. N. Engl. J. Med. 283:836, 1970.
21. Silve OL, Becker KL: Salmonh Calcitonin in the treatment of hypercalcemia. Arch. Intern. Med. 132: 337, 1973.
22. Küçük MN: Onkolojide acil sorunların tedavisi, Türkiye Klinikleri, 1(1): 37-46, 1981.
23. Yetkin D, N Dalgıç: Hiperkalsemik Nefropati, Türkiye Klinikleri, 5(1): 56-57, 1985.