

Hayatı Tehdit Eden Hiperkalsemi ile Başvuran Hipoparatiroidizimli Hasta*

Life-threatening Hypercalcemia in a Patient with Hypoparathyroidism

Öz

Süt-alkali sendromu ilk olarak peptik ülser hastalığı nedeniyle kalsiyum içeren antiasitleri yüksek dozda kullanan hastalarda tanımlanmıştır. Hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği üçlemesinden oluşmaktadır. Sendromun modern ülser tedavilerinin geliştirilmesiyle azalan görülme sıklığı, günümüzde osteoporoz ve renal osteodistrofi nedeniyle kalsiyum kullanımına bağlı olarak yeniden artmaya başlamıştır. Bu sunumda idiyopatik hipoparatiroidizm nedeniyle kalsiyum karbonat ve aktif D vitamini tedavisi altında iken kliniğimize hayatı tehdit eden hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuran bir hastayı anlatmaktayız.

Anahtar Sözcükler: hipoparatiroidizm; hiperkalsemi; süt-alkali sendromu

Abstract

Milk-alkali syndrome was first described in patients using high dose antacid drugs for peptic ulcer. The triad of the syndrome is hypercalcemia, metabolic alkalosis, and acute renal failure. The incidence of the syndrome that decreased after the development of modern ulcer treatments has currently been increasing again due to the use of calcium-containing medicine for osteoporosis and renal osteodystrophy. In this report, we present a patient who had been under calcium carbonate and active vitamin D treatment due to idiopathic hypoparathyroidism and presented with life-threatening hypercalcemia, metabolic alkalosis, and acute renal failure.

Keywords: hypoparathyroidism; hypercalcemia; milk-alkali syndrome

Hüseyin Karaaslan¹, Mehmet Nuri Turan², Mehmet Ali Eren¹, Tevfik Sabuncu¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD, Şanlıurfa Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji AD, Şanlıurfa Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 12.06.2017
Kabul Tarihi /Accepted: 17.08.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.320722

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Doç. Dr. Mehmet Ali Eren
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Osmanbey kampüsü, Haliliye, Şanlıurfa
E-mail: drmalieren@hotmail.com

* Bu olgu daha önce 11-15 Mayıs 2016'da Antalya'da gerçekleştirilmiş olan 38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde poster sunum olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Hiperkalsemiler sıklıkla hiperparatiroidizm veya malignitelere sekonder olarak ortaya çıkar. Günümüzde nadir rastlanıyor olsa da süt-alkali sendromu, hiperkalseminin önemli sebepleri arasında yerini korumaktadır. Klasik triadı hiperkalsemi, akut böbrek yetmezliği ve metabolik alkalozdan oluşmaktadır. Teşhis edilmediği takdirde hayatı tehdit edebilen bu sendrom, erken tanı ve uygun tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Klasik olarak aşırı doz anti-asit alan hastalarda tanımlanmıştır (1). Hipoparatiroidizmi olan hastalarda genelde hipokalsemi tablosu ile karşılaşılırken, literatürde sınırlı sayıda vakada hiperkalsemi bildirilmiştir (2-16). Biz de idiyopatik hipoparatiroidizm nedeniyle kalsiyum karbonat ve aktif D vitamini tedavisi altında iken kliniğimize hayatı tehdit eden hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuran bir hastayı sunduk.

OLGU

Elli yaşındaki erkek hasta, son bir haftadır olan yorgunluk ve halsizlik yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Yaklaşık beş yıldır hipertansiyon ve iki yıldır da idiyopatik hipoparatiroidizm tanılarıyla izlenmekteydi. Hipertansiyonu açısından tedavisine uymadığı öğrenilen hasta, hipoparatiroidizmi nedeniyle günde 3 gr kalsiyum karbonat ve 1 mcg kalsitriol kullanıyordu. Ciddi derecede halsiz, bitkin ve dehidrate görünen hastanın fizik muayenesinde cilt ve mukozalarının ileri derecede kuru olduğu görüldü. Kan basıncı 180/100 mmHg, nabız 84/dakika ve ritmik, vücut sıcaklığı 36,5°C olarak saptandı. Baş-boyun, toraks ve abdomen muayenelerinde patoloji saptanmadı. Nörolojik muayenesinde ekstremitelerde hafif kas gücü kaybı dışında özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde ciddi hiperkalsemisi (16,8 mg/dL), akut böbrek yetmezliği (üre:112 mg/dL, kreatinin: 4,48 mg/dL) ve arter kan gazında metabolik alkalozu (pH:7,50, HCO₃: 33 mmol/L) olduğu görüldü. Hastanın parathormon düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktü ve 25(OH)D vitamini düzeyi normal sınırlarda idi (Tablo 1). Radyolojik incelemesinde, akciğer grafisi ve üriner sistem ultrasonografisinde bir özellik saptanmadı. Hasta servise yatırılarak almakta olduğu kalsiyum karbonat ve

kalsitriol tedavisi kesildi. İntravenöz serum fizyolojik 200cc/saat gidecek şekilde başlatıldı. Aldığı ve çıkardığı sıvılar takip edildi. Kan basıncının yüksek seyretmesi üzerine amlodipin 10 mg/gün ve doksazosin 4 mg/gün olmak üzere antihipertansif tedavi başlatıldı. Yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra sıvı yüklenmesine sebep olmamak için her 1000 cc serum fizyolojik sonrası furosemid 20 mg intravenöz olarak verildi.

Tedavisinin beşinci gününde serum kalsiyum düzeyleri normal seviyelere gerileyen hastanın genel durumu daha iyi olup halsizlik ve yorgunluk gibi yakınmaları azaldı. Tedavisinin onuncu gününde serum kalsiyumu 8,4 mg/dL, üre 63 mg/dL, kreatinin 1,92 mg/dL olarak ölçüldü.

Olası maligniteleri dışlamak için hastadan detaylı anamnez alındı ve kemik ağrısı, öksürük, balgam, hemoptizi, melena, kilo kaybı, gece terlemesinin ve prostatizm bulgularının olmadığı belirlendi. Fizik muayenede organomegali, lenfadenopati ya da yer kaplayan bir kitle tespit edilmedi. İki yönlü akciğer grafisinde ve batin ultrasonografisinde kitle saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı 21 mm/saat, albumin 4,5 gr/L, globulin 3 gr/L, hemoglobulin 14,3 gr/dL, lökosit 6700/μL ve idrar tetkikinde protein-negatif idi. Periferik yaymada patolojik bulgu saptanmadı. Böylece olası gastrointestinal, akciğer, prostat ve hematolojik maligniteler, multipl miyelom ve akciğer grafisinde hiler lenfadenopati bulgusu olmadığından sarkoidoz ekarte edildi. 25-hidroksi D vitamini düzeyi 32 ng/mL olduğundan D vitamini intoksikasyonu ekarte edildi. Hastanın tiroid hormonları normal seviyelerde idi. Önceki poliklinik kontrollerinden hipertansiyona sekonder oluşan evre 3 kronik böbrek yetmezliği (KBY) (kreatinin klirensi 51 mL/dk) ile takip edildiği görüldü. Sonuç olarak, hastamıza KBY zemininde gelişen süt-alkali sendromu tanısı kondu. Poliürisi düzelen, elektrolit imbalansı olmayan ve kreatinin düzeyleri stabil seyreden hasta amlodipin 10 mg/gün tedavisi altında poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Taburculuktan bir hafta sonraki kontrolünde genel durumu iyi olan hastanın serum kalsiyumu 8,2 mg/dL ve kreatinini 1,66 mg/dL ölçülmüş olup amlodipin 10 mg/gün tedavisi altında kan basınçları normal sınırlarda seyretmekteydi. 0,5 mcg/gün kalsitriol tedavisi yeniden başlatıldı. Bir ay sonraki kontrolünde ise serum kalsiyumu 8,6 mg/dL, kreatinini 1,6 mg/dL ve parathormon düzeyi 0,01 pg/mL olarak ölçüldü.

Tablo 1. Hastanın başlangıç ve tedavi sürecindeki serum biyokimyasal değerleri

	Referans değerler	Başlangıç	3. gün	5. gün	10. gün	30. gün
Üre (mg/dL)	10-50	112	125	122	60	31
Kreatinin (mg/dL)	0,2-1,2	4,5	3,7	3,3	1,9	1,6
Kalsiyum (mg/dL)	8,4-10,2	16,8	11,3	10,8	8,4	8,6
Albumin (g/dL)	3,5-5,0	3,8	3,8	3,9	3,9	3,8
Kan pH	7,35-7,45	7,5	7,45	7,4	7,4	
Bikarbonat (mEq/L)	22-26	33,1	32,0	28,0	25,0	
Potasyum (mmol/L)	3,5-5,1	4,2	3,4	3,9	3,8	4,2
Magnezyum (mg/dL)	1,5-2,6	3,4	2,1	1,86	1,8	1,6
Fosfor (mg/dL)	2,3-4,7	5,3	2,6	2,7	2,7	2,8
Parathormon (pg/mL)	11-79	0,0				0,01
TSH (mIU/L)	0,35-5,5	1,21				
Free T4 (mIU/L)	0,89-1,76	1,16				
25(OH)DVit. (ng/mL)	30-70	32				

TARTIŞMA

Süt-alkali sendromu gastrointestinal sistemden yüksek miktarda kalsiyum ve alkali alımı sonrasında gelişebilen, hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği triadından oluşan bir klinik durumdur. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. İleri yaş, dehidratasyon, glomerüler filtrasyonu düşüren tedaviler (ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi) ve altta yatan böbrek yetmezliği risk faktörleri arasında gösterilmiştir (17). Yüksek dozda D vitamini alımı gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırarak hiperkalsemiye katkıda bulunabilir. Hiperkalsemi, poliüriye sekonder dehidratasyona yol açarak ya da renal vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyonu düşürebilmektedir. Metabolik alkaloz ise hiperkalsemiye sekonder proksimal tubuluslarda artmış bikarbonat geri emilimi ile ilişkilidir (17). Hiperkalsemi hayatı tehdit edici bir durumdur. Prognoz, hiperkalseminin düzeyine, süresine ve altta yatan sebeplere göre değişebilmektedir.

Süt alkali sendromu tanısını kesinleştirmeden önce olası maligniteler, hiperparatiroidizm ve sarkoidoz gibi diğer etiolojiler dışlanmalıdır. Sebep olan ajanların eliminasyonu ve yeterli intravenöz hidrasyon yapılması tedavinin birinci basamağını oluşturur. Bu tedaviler ile hiperkalsemi ve metabolik alkaloz geriler. Erken tanı konmuş ise böbrek fonksiyonları tamamen normale dönebilir. Ciddi kalsiyum yüksekliği ile baş-

vuran hastalarda furosemid, pamidronat ve hidrokortizon tedavileri faydalı olabilir (18). Ancak bazı vakalarda hemodiyaliz tedavisine de ihtiyaç duyulabilir.

Bizim olgumuzda, kalsiyum karbonat ve kalsitriol tedavilerinin kesilmesi, serum fizyolojik ile hidrasyonun sağlanması neticesinde, üç gün içinde hastanın semptomlarında belirgin düzelme sağlandı. Serum kalsiyum ve kan pH değerleri normal seviyelerine inerken, kreatinin değerleri de oldukça gerilemişti.

Literatürde hipoparatiroidizm vakalarında hiperkalsemi gelişimi ile ilgili sınırlı sayıda vaka sunumu vardır. Dört vakada kliniğe eklenen maligniteler nedeniyle (2-5), bir vakada sarkoidoz (6) ve bir diğerinde ise *Nocardia* perikarditi (7) sonrası hiperkalsemi bildirilmiştir. İlaç sonrası hiperkalsemi gelişen iki vakada tiazid diüretikler (8) ve danazol (9) kullanımı sorumlu bulunmuştur. Ayrıca immobilizasyona sekonder (10,11), laktasyon dönemi (12-14), Addison hastalığı (15) ve oral kontraseptif tedavinin kesilmesi (16) ile ilişkili hiperkalsemiler de bildirilmiştir.

Kalsitriol sentezinde azalma olması ve hiperfosfateminin kalsiyum azaltıcı etkisi nedeniyle KBY tek başına hiperkalsemiye yol açmaz. Ancak kalsitriol ile birlikte kalsiyum karbonat ya da kalsiyum asetat gibi fosfor bağlayıcıların kullanımında hiperkalsemi gelişebilmektedir (19). Bizim hastamızda kalsitriol ile birlikte kalsiyum karbonat kullanılmaktaydı; ancak bu tedaviye mevcut evre 3 KBY nedeniyle değil hipoparatiroidizm nedeniyle başlanmıştı. KBY'de beklenen tablo metabolik asidoza hipokalseminin eşlik etmesi

iken, bizim vakamızda kronik renal yetmezlik ile birlikte hiperkalsemi ve metabolik alkalozun olması süt-alkali sendromu tanısını akla getirdi.

SONUÇ

Özellikle çoklu ilaç kullanımı ve organ yetmezliği olanlarda detaylı anamnez almak ve kullanılan ilaçları sorgulamak önemlidir. Ayrıca hipoparatiroidizm nedeniyle kalsiyum ve/veya D vitamini kullananlarda bile belirli aralıklarla serum kalsiyum ve böbrek fonksiyon test değerlerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Beall DP, Henslee HB, Webb HR, Scofield RH. Milk-Alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci*. 2006;331:233-42.
2. Krzyśiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. Humoral hypercalcemia of malignancy in a patient with hypoparathyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(8):1127-9
3. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Liverotti J, Salvi G, Cefaro GA. Alternation of hypo- and hypercalcemia in a parathyroidectomized patient with breast cancer. *Horm Res*. 1995;43(5):210-2.
4. Sundaresh V, Levine SN. From hypocalcemia to hypercalcemia: an unusual clinical presentation of a patient with permanent postsurgical hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):21-4.
5. Kondo S, Tamura K, Makino S, Yokota T, Ishikawa E, Katakami H ve ark. A patient with primary hypoparathyroidism developing hypercalcemia associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(5-6):521-5.
6. Mitchell TH, Stamp TC, Jenkins MV, Mawer EB, Berry JL. Hypercalcaemic sarcoidosis in hypoparathyroidism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6367):764-5.
7. Dockrell DH, Poland GA. Hypercalcemia in a patient with hypoparathyroidism and Nocardiaa steroides infection: a novel observation. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(8):757-60.
8. Ito O, Kohzuki M, Nakajima I, Sato K, Nomura T, Kudo K ve ark. Thiazide-induced hypercalcemic nephropathy in a patient with secondary hypoparathyroidism. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2004;93(7):1448-50.
9. Hepburn NC, Abdul-Aziz LA, Whiteoak R. Danazol-induced hypercalcaemia in alphacalcidol-treated hypoparathyroidism. *Postgrad Med J*. 1989;65(769):849-50.
10. Schroth M, Dötsch J, Dörr HG. Hypercalcemia and idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(6):453-5.
11. Boots JM, Burghouts JT, Jansen JL. Unaccountable severe hypercalcemia in a patient treated for hypoparathyroidism with dihydrotachysterol. *Neth J Med*. 1999;54(1):16-20.
12. Caplan RH, Beguin EA. Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation. *Obstet Gynecol*. 1990;76(3 Pt 2):485-9.
13. Caplan RH, Wickus GG. Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. *J Reprod Med*. 1993;38(11):914-8.
14. Cathébras P, Cartry O, Sassolas G, Rousset H. Hypercalcemia induced by lactation in 2 patients with treated hypoparathyroidism. *Rev Med Interne*. 1996;17(8):675-6.
15. Walker DA, Davies M. Addison's disease presenting as a hypercalcemic crisis in a patient with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981;14(4):419-23.
16. Verbeelen D, Fuss M. Hypercalcaemia induced by oestrogen withdrawal in vitamin D-treated hypoparathyroidism. *Br Med J*. 1979;1(6162):522-3.
17. Felsenfeld AJ, Levine BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:641-54.
18. Satoh F, Okado T, Iwamoto M, Akita W, Wakabayashi M, Ohta A ve ark. Calcium-alkali syndrome-like symptoms manifested by daily alphacalcidol and thiazide. *Intern Med*. 2010;49:837-40.
19. Etiology of hypercalcemia. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypercalcemia>.