

Hypercalcemia

هایپرکلسمی ناشی از سرطان، نسبتاً شایع است (در ۳۰-۲۰٪ بیماران مبتلا به سرطان اتفاق می افتد). هایپرکلسمی در بیماران مبتلا به سرطان، معمولاً به علت خود بدخیمی است و در بیماران مبتلا به سرطانهای جامد^۱ و خونی هر دو دیده میشود اما در سرطانهای سینه، ریه، مولتیپل میلوما^۲، non-Hodgkin's lymphoma و renal cell carcinoma بیشتر دیده میشود. علت اصلی هایپرکلسمی افزایش تخریب استخوان توسط استئوکلاست است اگرچه که بازجذب توبول کلیوی و بازجذب روده ای کلسیم نیز میتواند موثر باشد. در ۸۰٪ موارد ممکن است تخریب استخوان در نتیجه افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید مرتبط با پروتئین (PTHrP)^۳ توسط تومور باشد (در این حالت، PTHrP با تقلید اعمال پاراتیروئید موجب تخریب استخوان از طریق افزایش فعالیت استئوکلاست یا افزایش بازجذب توبولی کلیوی میشود) و یا ثانویه به متاستاز استخوانی و تولید کلسی تریول (فرم فعال ویتامین D₃) توسط تومور باشد.

علائم هایپرکلسمی:

بیشتر به دلیل دفع واضح حجم مایعات ناشی از افزایش دفع ادراری ناشی از خاصیت اسمز مرتبط با هایپرکلسمی است مانند بی اشتها، تهوع، استفراغ و یبوست. اما میتواند علائم دیگری مانند ناخوشی، افزایش حجم ادرار، تشنگی، بی حالی، گیجی و حتی کوما نیز رخ دهد. از آنجا که علائم هایپرکلسمی اغلب غیراختصاصی هستند ممکن است تشخیص هایپرکلسمی به سختی انجام گیرد. این علائم اغلب شبیه به علائم سرطان زمینه ای بیمار یا عوارض جانبی درمانهایی مانند شیمی درمانی هستند. پیشرفت هایپرکلسمی ناشی از سرطان پیش آگهی بدی برای بیماران مبتلا به سرطان دارد (۸۰٪ این بیماران در طی یکسال و ۵۰٪ آنها در طی ۳۰ روز از بین میروند). به همین دلیل به محض تشخیص هایپرکلسمی در بیمار نیاز است درمان آغاز گردد.

اقدامات تشخیصی:

¹ Solid tumor

² Multiple myeloma

³ Parathyroid Hormone-related Protein

در صورت امکان، آزمایشاتی که بایستی بررسی نمود شامل اندازه گیری سطح کلسیم کل^۴ و کلسیم یونیزه خون^۵ میباشد. آزمایشگاه معمولاً به صورت روتین، سطح کلسیم کل (۱۰/۵-۸/۵) را نشان میدهد. سطح کلسیم خون شامل مجموع کلسیم یونیزه (۴/۵-۵/۵)، کلسیم متصل به مواد معدنی (آنیونها) و کلسیم متصل به پروتئینهایی مانند آلبومین می باشد. کلسیم یونیزه که به عنوان کلسیم آزاد شناخته میشود، فعالترین فرم کلسیم است. در کمبودهای پروتئینی مانند کاهش آلبومین، کاهش ایمنوگلوبولین و ...، کلسیم متصل به پروتئین کاهش می یابد بنابراین اندازه گیری سطح کلسیم یونیزه شده اهمیت بیشتری دارد. اگر امکان انجام آزمایش کلسیم یونیزه نباشد از طریق فرمول زیر محاسبه می گردد:

[4 - Serum albumin level x 0.8 + Calcium level]. در صورتیکه آلبومین کمتر از حد طبیعی است بایستی کلسیم طبق فرمول اندازه گیری شود.

ممکن است آزمایشات پاراتیروئید و PTHrP نیز درخواست شود.

در نوار قلب ممکن است افزایش فاصله PR، پهن شدن QRS، کوتاه شدن فاصله QT و دیس ریتمی بطنی دیده شود.

درمان:

درمان بیماران با هایپرکلسمی متوسط (۱۲-۱۴) به قضاوت بالینی پزشک و اینکه شروع علائم حاد است یا تحت حاد و بیمار تحمل میکند یا نه بستگی دارد.

هر بیماری با کلسیم بالای ۱۴ علامت دار است و بایستی مداخلاتی برای کاهش سطح کلسیم انجام شود. در صورت افزایش کلسیم بالای ۱۵ احتمال ایست قلبی وجود دارد.

۱. درمان فوری هایپرکلسمی شامل تزریق ۲۰۰۰-۱۰۰۰ سی سی سرم به صورت سریع و سپس تزریق سرم به صورت ۳۰۰-۲۰۰ سی سی در ساعت میباشد. بایستی برون ده ادراری ۱۵۰-۱۰۰ سی سی در ساعت حفظ شود. استفاده از دیورتیکهای لوپ میتواند در کاهش کلسیم موثر باشد. مطالعات نشان داده است که دوز بالای دیورتیکهای لوپ برای کاهش کلسیم موثر است بنابراین در بیمارانی که دچار اضافه بار مایعات^۶ شده اند یا آنهایی که کاهش حجم مایعات برایشان اتفاق نیفتاده است میتوان

⁴ total calcium

⁵ionized calcium

⁶ Fluid overload

استفاده نمود. در بیمارانی که قادر به تحمل حجم زیاد مایعات تزریقی نیستند (مانند نارسایی کلیوی^۷ یا نارسایی احتقانی کلیوی^۸) دیالیز انجام شود.

۲. داروهای بیس فسفات (زولنا، زومتا، پامیدرونات) از طریق مهار استئوکلاستها و با اتصال به فسفات کلسیم و بالتبع آن پایدار نمودن ماتریکس استخوانی، سطح کلسیم را کاهش میدهند. از آنجا که این داروها از طریق کلیه دفع میشوند، دوز دارو براساس نتایج کلیوی بیمار تعیین میشود.

۳. داروهای بیمار بازبینی شود. داروهای تیازید موجب افزایش باز جذب کلسیم میشوند.

۴. داروی کلسی تونین تخریب استخوان را کاهش و ترشح کلسیم از طریق ادرار را افزایش میدهد. اثر این دارو سریع، موقت و کم است بنابراین زمانیکه قصد ما کاهش سریع کلسیم است بایستی به همراه داروهای بیس فسفات تجویز شود.

۵. استفاده از کورتیکواستروئیدها در لنفوم هوچکین و غیر هوچکین و یا هر بدخیمی دیگری که کلسی تریول زیاد تولید میشود کاربردی است. گلوکوکورتیکواستروئیدها از تبدیل 25-hydroxy vitamin D به کلسی تریول (فرم فعال ویتامین D) جلوگیری میکنند در نتیجه جذب روده ای و باز جذب کلیوی کلسیم کاهش می یابد. شروع اثر این دارو با تاخیر است و دوز آن به صورت هیدروکورتیزون تزریقی ۲۰۰-۳۰۰ میلی گرم در روز توصیه میشود. در صورت الیگیوریا و یا نارسایی کلیوی بایستی هموبالیز انجام شود.

اگر کلسیم بیمار کمتر از ۱۴ بود بسته به شرایط بیمار میتوان به صورت سرپایی درمان نمود. بایستی بیماران مبتلا به هایپرکلسمی متوسط تا شدید مانیتور شوند یا به ICU منتقل شوند.

⁷ Kidney failure

⁸ Congestive heart failure

Hypocalcaemia

اگرچه در بیماران مبتلا به سرطان شایع نیست اما موضوعی است که در بیماران سرطانی بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است و میتواند خطرناک باشد. هایپوکالسمی خفیف ممکن است بدون علامت باشد اما در صورتیکه علامت دار باشد تظاهرات غیر اختصاصی مانند خستگی، تحریک پذیری، اضطراب و افسردگی ممکن است رخ دهد. هر چند علائم مشخصه آن در نتیجه تحریک پذیری عضلانی همراه با تتانی (گرفتگی عضلات) است که با Chvostec sign⁹ و Trousseau sign¹⁰، مرمور شدن اطراف لب، بی حسی پاها و کرمپ عضلانی مشخص میگردد.

هایپوکالسمی شدید منجر به اسپاسم برونش و/ یا اسپاسم حلق و تشنج میشود. از نظر قلبی نیز ممکن است موجب طولانی شدن فاصله QT و دوره ST در نوار قلب و بلوک قلبی ۲:۱ شود.

علل هایپوکالسمی:

* داروهایی مانند بیس فسفاتنها (مورد استفاده در بیماران مبتلا به متاستاز به استخوان یا انواعی که خطر درگیری استخوان بالا است)، مهارکننده های پمپ پروتون (موجب کاهش جذب کلسیم و یا هایپوکالسمی به علت هایپومگنزمی میشود)، دیورتیکهای لوپ مانند فوروزماید، داروهای ضد تشنج، گلوکوکورتیکواستروئیدها.

* سندرم تجزیه تومور^{۱۱}

* متاستازهای استخوانی استئوبلاستیک که به سرعت کلسیم ها را به دام می اندازند -سندرم استخوان گرسنه- که بیشتر در سرطان پروستات دیده میشود.

* هایپوپاراتیروئیدسم ثانویه به جراحی تیروئید

* پرتودرمانی جهت درمان سرطان سر و گردن

* عفونت

⁹ واکنش غیرطبیعی به تحریک عصب صورت است به این صورت که زمانیکه به عصب صورت جلوی تراگوس گوش با انگشت ضربه زده شود در همان سمت صورت انقباض عضلات صورت بویژه جمع شدن در ناحیه لب و پره بینی دیده میشود.

¹⁰ اسپاسم کارپوپدال به علت باد کردن کاف فشارخون: کاف فشارخون را ۲۰ میلی متر جیوه بالاتر از فشار سیستول باد کنید و به مدت ۳ دقیقه نگه دارید. دستها را از نظر اسپاسم دست چک کنید. در ناحیه مچ و مفصل متاکارپوفالانژیال فلکس میشود و در ناحیه مفصل اینترفالانژیال اکستنشن و جمع شدن انگشت شست دیده میشود.

¹¹ Tumor lysis syndrome

* نارسایی کلیوی

* سوء تغذیه

بیماری مالتیپل میلوما ماهیت تجزیه استخوان^{۱۲} دارد و منجر به هایپرکلسمی میشود اما استفاده از داروهای بیس فسفات مانند زومتا (زولنا) و حتی پامیدرونات و نارسایی کلیه (که در این بیماران زیاد دیده میشود) ممکن است منجر به هایپوکلسمی شود.

آزمایشات تکمیلی زیر توصیه میشود:

➤ ادرار ۲۴ ساعته جهت بررسی کلسیم

➤ منیزیم سرم

➤ سونوگرافی گردن

➤ اسکن هسته ای استخوان

درمان:

اصلاح کلسیم طی چند دقیقه تا چند ساعت

بیمار را از نظر هر نوع اختلال آریتمی مانیتور قلبی کنید.

ترجیحا کلسیم گلوکونات داده شود. ۲۰-۱۰ سی سی محلول کلسیم گلوکونات ۱۰٪ در ۵۰-۱۰۰ سی سی دکستروز ۵٪ طی

۱۰ دقیقه همراه با مانیتورینگ قلبی تزریق شود^{۱۳} (تزریق عضلانی ممنوع است). این درمان تا زمانیکه علائم رفع شود یا سطح

کلسیم به سطح قابل قبولی رسد ادامه یابد^{۱۴}. ممکن است تزریق مداوم کلسیم گلوکونات توصیه شود به این صورت که ۱۰

آمپول کلسیم گلوکونات ۱۰٪ در ۱۰۰۰ سی سی نرمال سالین یا دکستروز ۵٪ رقیق شود و با سرعت ۵۰-۱۰۰ سی سی در

¹² osteolytic

¹³ Bolus therapy

²Interval therapy

ساعت تزریق شود با این تصور که تزریق محلول 10 cc/kg، کلسیم سرم را 0.3-0.5 mmol/liter در عرض ۴-۶ ساعت افزایش میدهد^{۱۵}. همزمان با تزریق کلسیم، اگر بیمار تحمل میکند کلسیم خوراکی شروع شود.

بایستی در ابتدا میزان کلسیم سرم را هر ۱-۲ ساعت و سپس هر ۴-۶ ساعت یکبار چک کرد. با بهبود کلسیم، کلسیم تزریقی بایستی طی ۲۴-۴۸ ساعت به تدریج قطع شود^{۱۶}.

اگر هورمون پاراتیروئید پایین یا نرمال باشد طبق نظر متخصص اندوکرین calcitriol تجویز شود. علت زمینه ای ایجاد هایپوکالسمی بررسی شود.

در صورتیکه منیزیم پایین است درعین حال بیمار مشکل نارسایی کلیوی ندارد، منیزیم داده شود اگر هایپوکالسمی اصلاح نشد سطح فسفر خون بررسی شود اگر فسفر بالا باشد ممکن است به علت اختلالات پاراتیروئید هورمون باشد (کم کاری غده پاراتیروئید) و اگر فسفر پایین باشد به علت کمبود ویتامین D (۲۵و۱) است.

درمان هایپوکالسمی متوسط یا بدون علامت:

علت زمینه ای بررسی و رفع شود. سطح کلسیم را طی روزها تا هفته ها اصلاح کنید. در صورت وجود اختلالات کلیوی، کلسیم استات یا کربنات به کلسیم دی ترجیح داده میشود (۱-۲ گرم کلسیم منقسم در ۲-۴ بار در روز). در صورت کمبود ویتامین D، یا کاهش کلسیم در اثر مصرف داروهای ضد تشنج و گلوکورتیکواستروئیدها به بیمار کلسیم دی با دوز بالا (۵۰،۰۰۰) واحد دوبار در هفته) داده شود. در صورت هایپوپاراتیروئیدی، ممکن است تجویز ویتامین D موثر نباشد و بایستی تحت نظر متخصص غدد، کلسی تریول (0.25-2 mcg هر ۴-۷ روز) داده شود.

^{۱۵}continues therapy

^{۱۶}tapered