

METABOLNA URGENTNA STANJA

Jožica Červek

Metabolične motnje pri raku nastanejo zaradi:

- vraščanja primarnega raka ali zasevkov v okoliška zdrava tkiva in organe,
- izločkov rakavih celic, kot so hormonom podobne substance, citokinov in različnih rastnih faktorjev,
- ali pa izločkov normalnih celic, ki se sproščajo v večjih količinah kot odgovor na navzočnost tumorja.

Pogoste metabolične motnje so: hiperkalcemija, sindrom čezmernega izločanja antidiuretskega hormona (vazopresina), hipoglikemija in sindrom hitrega razpada tumorja.

Hiperkalcemija

Hiperkalcemija je najpogostejša metabolična motnja pri raku. Motnja je resna, saj lahko ogroža življenje obolelega. Pogostost hiperkalcemije je odvisna od vrste raka: pogosta je pri multiplem mielomu, ledvičnem, pljučnem ter uroterijskem raku in raku dojke. Izjemoma pa nastane pri raku debelega črevesa, prostate in drobnoceličnem raku pljuč. Med svojo boleznijo dobi hiperkalcemijo 10 do 20 % bolnikov z rakom.

O hiperkalcemiji govorimo, kadar je koncentracija serumskega kalcija večja od 2.6 mmol/l (samo kalcij, ki ni vezan na serumske proteine, je biološko aktiven). Do hiperkalcemije pride, kadar je dotok kalcija v kri iz kosti in prebavil večji, kot sta njegovo odlaganje v kosti in izločanje skozi ledvice.

Hiperkalcemija pri raku

Po mehanizmu nastanka ločimo 2 skupini hiperkalcemij:

- hiperkalcemija, ki nastane zaradi pospešene kostne resorpcije na mestih kostnih zasevkov. Povzročajo jo lokalno delujoči izločki rakastih celic, npr. prostaglandini, citokini, limfotoksini, transformirani rastni dejavniki. Ta vrsta hiperkalcemije je značilna za stopnjo raka, ko je bolezen že razširjena in ko lahko kostne zasevke ugotovimo s kliničnimi in z rentgenskimi preiskavami.
- Pri humoralni hiperkalcemiji pa tumorske celice izločajo v krvni obtok peptid, podoben parathormonu, ki spodbuja osteoklaste k pospešeni kostni resorpciji in povečani reabsorpciji kalcija v ledvičnih kanalih. Za to vrsto hiperkalcemije je značilno, da bolnik nima kostnih zasevkov, rak pa pogosto še ni odkrit. Humoralna hiperkalcemija lahko nastane v vseh stadijih malignih bolezni, to je začetnih ali razširjenih. Pogosta je pri skvamoznem raku pljuč, ledvičnem raku, raku jajčnikov in neuroendokrinih tumorjih. Drugi vzrok humoralne hiperkalcemije je tvorba vitaminu D podobnega steroida. V tem primeru hiperkalcemija nastane zaradi čezmerne absorpcije kalcija iz črevesja. Ta vrsta humoralne hiperkalcemije nastane pri limfomih in granulomatoznih boleznih.

Prim. Jožica Červek, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Simptomi in znaki hiperkalcemije

Simptomi in znaki pri hiperkalcemiji so posledica motenj v delovanju prebavil, obtočil, ledvic in živčnomišičnega sistema. Intenzivnost simptomov je odvisna od ravni in od hitrosti naraščanja serumskega kalcija, trajanja hiperkalcemije, starosti bolnika in spremljajočih bolezni. Za hiperkalcemijo so značilni znaki poliurija, polidipsija in dehidracija, anoreksija, slabost, bruhanje in zaprtje. Na obtočilih pa se hiperkalcemija kaže s hipertenzijo, s spremembami v elektrokardiogramu in preobčutljivostjo na digitalis. V živčnomišičnem sistemu pa se hiperkalcemija kaže z motnjami koncentracije, depresijo, zaspanostjo, motnjami zavesti, parezami in paralizjo.

Zdravljenje hiperkalcemije

Pri vseh vrstah hiperkalcemije je cilj zdravljenja znižanje serumskega kalcija z zvečanim izločanjem kalcija z urinom in zmanjšanje resorpcije kosti z inhibicijo osteoklastov.

V postopkih zdravljenja je pomembna rehidracija bolnika z infuzijami fiziološke raztopine. Peroralna rehidracija pri rakavih bolnikih večinoma ni uspešna zaradi neješčnosti in bruhanja. Z infuzijami fiziološke raztopine dosežemo le blago zmanjšanje koncentracije serumskega kalcija, zato je za uspešno zdravljenje hiperkalcemije bistvena zgodnja uporaba bisfosfonatov.

Diuretike pri zdravljenju hiperkalcemije uporabljamo samo izjemoma, če je diureza nizka in gre za volumensko preobremenitev, zlasti pri starejših bolnikih.

Bisfosfonati zavirajo dozorevanje in delovanje osteoklastov, povzročajo njihovo apoptozo, s tem zavrejo povečano resorpcijo kosti in povečujejo izplavljanje kalcija skozi ledvice. Bisfosfonati uspešno in dolgotrajno znižajo raven serumskega kalcija.

Bisfosfonati so analogi pirofosfata, ki se tesno veže na kostno površino in zavirajo resorpcijo kosti. V uporabi je več generacij bisfosfonatov: lodronat, pamidronat in bisfosfonati tretje generacije kot je zoledronat. Pamidronat je učinkovit, dosegljiv in zato najpogosteje uporabljan bisfosfonat. Zaradi slabe absorpcije iz prebavnega trakta peroralna aplikacija bisfosfonatov ni primerna za zdravljenje akutnih hiperkalcemij.

Pri hudih hiperkalcemijah v prvih dneh zdravljenja uporabljamo skupaj z bisfosfonatom še kalcitonin, ki zavira resorpcijo kosti, poveča izločanje kalcija skozi ledvice in deluje analgetično. Učinek kalcitonina na hiperkalcemijo je hiter, vendar kratkotrajen.

Glukokortikoidi so učinkoviti, kadar je hiperkalcemija posledica ektopične hipervitaminoze vitamina D, to je pri limfomih in multiplem mielomu.

Za dokončno zdravljenje hiperkalcemije pa moramo ustrezno zdraviti osnovno bolezen, ki je hiperkalcemijo povzročila. Sočasna uporaba bisfosfonatov s standardnim zdravljenjem kostnih metastaz ne zmanjšuje samo števila patoloških zlomov in bolečine v kosteh, ampak preprečuje nastanek hiperkalcemičnih sindromov.

Hudo hiperkalcemijo najpogosteje povzroči rak, redkeje primarni hiperparatiroidizem. Zdravljenje hiperkalcemije je enako, ne glede na vzrok; njegov cilj je zmanjšati aktivnost osteoklastov, končna normalizacija presnove kalcija pa zahteva zdravljenje osnovne bolezni in vključitev bisfosfonatov v sodobno kombinirano zdravljenje osteolitičnih kostnih metastaz.

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH)

SIADH se pojavi pri 1 do 2 % bolnikov z rakom, označuje ga hiponatremija z nizko ozmolarnostjo plazme, višja ozmolarnost urina od ozmolarnosti plazme, čezmerno izločanje natrija z urinom, odsotnost hipotenzije, hipovolemije in oteklina, ter normalno delovanje ledvic in skorje nadledvične žleze.

Sindrom nima enotne etiologije, pojavlja se v sklopu številnih bolezni. Pri nekaterih bolnikih gre za ektopično izločanje antidiuretičnega hormona, najpogosteje iz mikrocelularnega raka pljuč, karcinoida ali raka trebušne slinavke. V drugih primerih je neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona nastalo zaradi zvišane centralne spodbude in zvečane tvorbe v hipotalamičnih jedrih (bolezni osrednjega živčevja ali pljuč, zdravila).

Klinična slika.

Ovisna je od stopnje in hitrosti nastanka hiponatremije.

Bolniki, pri katerih je serumska koncentracija natrija večja od 125 mmol/l, po navadi nimajo hujših težav in ne potrebujejo zdravljenja hiponatremije. Ob večji hiponatremiji (pod 115 mmol/l) se pojavijo različni simptomi, ki so posledica nevroloških motenj. Blagi klinični znaki hiponatremije so neješčnost, slabost, glavobol in mišični krči. Zmerni klinični znaki so: bruhanje, zmedenost, osebna spremenjenost, ataksija, hudi znaki pa so: krči, koma in smrt.

Diagnoza.

Diagnozo določimo z merjenjem koncentracije natrija v serumu (znižana) in v urinu (večja od 20 mmol/l), primerjamo ozmolarnost plazme in urina (prva je skoraj vedno nižja od druge).

SIADH moramo razlikovati od drugih vrst hiponatremije, npr. od dilucijske hiponatremije, pri kateri je količina celotnega natrija normalna, količina tekočine v telesu pa povečana. Podobna vodnoelektrolitska motnja spremlja hipotireozo in pomanjkanje glukokortikoidov, zato opredelimo delovanje ščitnice in skorje nadledvičnih žlez. Hiponatremija, ki jo spremlja hipovolemija, nastane zaradi izgube natrija in vode skozi ledvice in prebavila, hiponatremijo s hipervolemijo pa spremljajo popuščanje srca, dekompenzirana jetrna obolenja, nefrotski sindrom in ledvična odpoved.

Zdravljenje.

Če je mogoče, odstranimo vzrok in zdravimo bolezen, ki je povzročila SIADH. Če zdravljenje osnovne bolezni ni izvedljivo, zdravimo hiponatremijo: omejimo uživanje tekočin na 500 ml v 24 h in skušamo vzdrževati koncentracijo natrija na 130 mmol/l. Zdravila, ki zavirajo delovanje antidiuretskega hormona na ledvice in povzročijo nefrogeni diabetes insipidus, so demeklociklin in litijev karbonat, furosemid 40 do 80 mg/dan z nadomeščanjem soli (3 g NaCl/dan). Za intravensko infuzijo hipertonične raztopine NaCl se odločimo le pri življenjsko ogroženih bolnikih (s serumskim natrijem okrog 110 mmol/l), to je pri komatoznih bolnikih ali takšnih z epileptiformnimi krči. Učinek infuzije je kratkotrajen, lahko pa povzroči vnovične krče, srčno popuščanje ali celo smrt.

Hipoglikemija pri malignomih zunaj trebušne slinavke

Nekateri solidni malignomi, zlasti veliki tumorji mezenhimskega izvora (fibrosarkomi, rabdomiosarkomi, mezoteliomi), hepatomi, rak nadledvičnic in redkeje različne vrste raka na prebavilih, lahko povzročajo spontane hipoglikemije.

V tej heterogeni skupini rakavih bolezni je več vrst nastanka hipoglikemij: ektopično nastajanje in sproščanje inzulina ali inzulinu podobnih polipeptidov, imenovanih inzulinu podobni rastni dejavniki; drugi tumorji sproščajo substance, ki v jetrih zavirajo glukoneogenezo in(al) glikogenolizo. Hipoglikemija nastane tudi zaradi metastatično uničene skorje nadledvičnic in(al) večjega dela jetrne mase.

Klinični znaki hipoglikemije so odvisni od stopnje hipoglikemije in okoliščin nastanka hipoglikemije. Najpogostejši simptomi so: utrujenost, oslabelost in motnje v delovanju osrednjega živčevja zaradi neposrednega pomanjkanja glukoze.

Laboratorijska prepoznavna hipoglikemije je preprosta: določimo koncentracijo glukoze v krvi in ta je pri hipoglikemiji znižana. V diferencialni diagnozi pa moramo hipoglikemijo, ki je nastala zaradi rakave bolezni, ločiti od hipoglikemije, do katere je prišlo zaradi uporabe eksogenega inzulina, antidiabetičnih zdravil, okvare nadledvičnic ali hipofize, alkoholne hipoglikemije in hipoglikemije, nastale zaradi podhranjenosti.

Zdravljenje:

Zdravljenje hipoglikemije je simptomatsko, prognoza pa je odvisna od možnosti zdravljenja in prognoze osnovne bolezni in možnosti specifičnega antitumorskega zdravljenja.

Simptome blage hipoglikemije lahko odpravimo s pogostimi obroki hrane.

Pri hudi stopnji hipoglikemije pa so potrebne intravenozne infuzije glukoze.

Š kortikosteroidi lahko dosežemo prehodno izboljšanje, isto velja za porabo glukogena intermitentno ali v kontinuirani infuziji s črpalco.

Sindrom hitrega razpada tumorja

Sindrom hitrega razpada tumorja nastane zaradi hitrega propada tumorskih celic in sproščanja njihovih znotrajceličnih metabolitov v krvni obtok in to v takšni količini, ki presega ekskrecijske zmožnosti ledvic.

Laboratorijske značilnosti sindroma so:

- hiperkalemija,
- hiperurikemija,
- hiperfosfatemija in
- hipokalcemija.

Klinično pa se sindrom hitrega razpada tumorja kaže z

- motnjami srčnega ritma (hiperkalemija),

- akutno ledvično odpovedjo (hiperfosfatemija) in
- mišičnimi krči in tetanijo (hipokalcemija).

Sindrom hitrega razpada tumorja nastane pri velikih, hitro rastočih tumorjih, zelo občutljivih na zdravljenje s citostatiki. Sindrom se najpogosteje pojavi pri Burkittovem limfomu in drugih visoko malignih limfomih, akutni levkemiji in kronični mieloični levkemiji v blastni krizi. Izjemoma pa se ta sindrom pojavi pri naslednjih solidnih tumorjih: drobnoceličnem raku pljuč, raku dojke in meduloblastomu.

Čeprav sindrom hitrega razpada tumorja najpogosteje nastane po aplikaciji citostatikov, lahko nastane tudi pri zdravljenju z radioterapijo, ali pri hormonskem zdravljenju, zelo izjemoma pa se pojavi spontano.

Obravnavna.

Sindrom hitrega razpada tumorja je treba preprečiti, zato je preprečitev bistvenega pomena: 24 ur pred kemoterapijo bolnika ustrezno hidriramo in poskrbimo za elektrolitsko in acidobazno ravnotežje. Z aplikacijo natrijevega bikarbonata in alopurinola pred aplikacijo citostatikov preprečimo hipokalcemijo in hiperurikemijo. Po aplikaciji citostatikov pa prvih 48 ur (na 6 do 12 ur) kontroliramo serumske elektrolite, retente, z monitorjem pa srčni ritem in EKG. Pred kemoterapijo in po njej je bistvena ustrezna hidracija z intravenoznimi infuzijami (3 do 4 l na dan, 48 ur).

V primeru hiperkalemije (več kot 5.2 mEq/l) uporabljamo ionski izmenjevalec, pri ledvični odpovedi in hudih motnjah elektrolitov pa je nujna dovolj zgodnja hemodializa.

Literatura:

1. Paz-Ares L, Garcia-Carbonero R. *Medical emergencies*. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. *Textbook of medical oncology*. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2000: 619-50.
2. Červek J. Hiperkalcemija - najpogostejša metabolična motnja raka. *Onkologija* 1999; 2:63-4.
3. Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy - induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review*. *Ann Oncol* 2000; 11: 1061-5.
4. Bower M, Brazil L, Coombes RC. *Endocrine and metabolic complications of advanced cancer*. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998: 709-25.-