

Akutt nyresvikt utløst av hyperkalsemi

Hyperkalsemi kan føre til akutt nyresvikt. Vi presenterer to pasienter som belyser problemet alvorlig hyperkalsemi og nyresvikt. Hos den ene pasienten skyldtes hyperkalsemien inntak av høy dose vitamin D (AFI-D₂ forte) tatt i terapeutisk hensikt som behandling for hypoparatyreoidisme. Hyperkalsemi hos den andre pasienten skyldtes inntak av uvanlig høye doser kalsiumkarbonat (Titalac) mot magesmerter.

Hyperkalsemi kan føre til nyresvikt pga. dehydrering og renal vasokonstriksjon. Høyt serum-kalsiumnivå over tid fører til kalknedslag i nyrene (nefrokalcinose) og kronisk nyresvikt. Ved alvorlig hyperkalsemi er rask behandling påkrevd. Kommer man til i tide, vil nyresvikten kunne være reversibel. Hos pasienter som behandles med vitamin D, er det nødvendig med regelmessig, nøyaktig oppfølging slik at man unngår overdosering.

Hyperkalsemi kan, uavhengig av årsak, føre til svekkelse av nyrefunksjonen. Funksjonssvikten kan komme akutt, noe som oftest er tilfellet ved høygradig hyperkalsemi, hvor hemodynamiske faktorer spiller en vesentlig rolle. Svikten kan også utvikles mer gradvis, og det foreligger da ofte betydelig nefrokalcinose, det vil si diffuse kalkavleiringer i nyrene. Maligne lidelser og hyperparatyreoidisme er de vanligste årsakene til hyperkalsemi, men stort inntak av vitamin D kan også gi betydelig hyperkalsemi (1) og føre til nyresvikt (2). Inntak av kalsium og alkali kan også medføre hyperkalsemi, såkalt melk-alkali-syndrom (3). Statens legemiddelkontroll har registrert fem tilfeller av hyperkalsemi som følge av inntak av kalsiumkarbonat (Titalac); fire tilfeller i 1982, hvorav ett med nyresvikt, og ett tilfelle i 1986 med melk-alkali-syndrom.

Vi ønsker å belyse dette problemet med utgangspunkt i to pasienter hvor nyresvikten utviklet seg relativt raskt. Deretter vil vi diskutere mekanismene for nyresvikt forårsaket av hyperkalsemi og behandlingen av denne. Vi gir til slutt noen retningslinjer for hvordan D-vitamin bør anvendes for å unngå uønskede sideeffekter.

Pasient 1. En 51 år gammel kvinne som fikk utført subtotal tyreoidektomi pga. struma og hypertyreose for over 30 år siden. Kort tid etter operasjonen utviklet hun symptomer på hypokalsemi, og blod-

Helge Skjønberg

helge.skjønberg@rikshospitalet.no

Anders Hartmann

Per Fauchald

Medisinsk avdeling

Nyreseksjonen

Rikshospitalet

0027 Oslo

Skjønberg H, Hartmann A, Fauchald P.

Acute renal failure caused by hypercalcaemia.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1781–3.

Background. Hypercalcaemia may cause acute renal failure.

Material and methods. We present and discuss two patients with acute renal failure caused by hypercalcaemia.

Results. Patient no. 1 was treated with too high doses of vitamin D for hypoparathyroidism. Patient no. 2 had been taking extremely high doses of calcium carbonate for dyspeptic pain. Volume depletion and renal vasoconstriction are the mechanisms that lead to acute renal failure. Long-lasting hypercalcaemia will lead to calcium deposits in the kidneys (nephrocalcinosis), which is known to cause chronic renal failure.

Interpretation. It is mandatory to start early treatment for serious hypercalcaemia. If treatment is started in time, the renal failure may be reversible. Constant vigilance is essential when patients are treated with vitamin D.

☞ Se også side 1771

prøver bekreftet at hun hadde fått postoperativ hypoparatyreoidisme og hypokalsemi. Det ble startet behandling med AFI-D₂ forte-tabletter. Dosene hadde vært uforandret i de senere år, to kapsler to ganger daglig (døgndose 3 mg eller 120 000 IE). For noen år siden ble hun hypotyreot og fikk substitusjonsbehandling med Thyroxin-Natrium 0,05 mg × 1. Hun ble regelmessig fulgt opp hos sin lege med hyppige kontroller de første årene, de siste årene hvert eller hvertannet år.

De siste ukene før innleggelsen hadde hun plager med nedsatt matlyst, kvalme og oppkast. To uker før innleggelsen var total serum-kalsium 2,83 mmol/l og serum-kreatinin 151 umol/l. Ved kontroll en uke før innleggelse var serum-kalsium 4,0 mmol/l og serum-kreatinin 214 umol/l.

AFI-D₂ forte ble seponert ved innleggelse. For hyperkalsemien fikk hun behandling med fysiologisk saltvann med furosemid intravenøst, kalsitonin intravenøst i to døgn og prednison tabletter 50 mg i nedtrappende doser til 30 mg × 1, totalt i fem dager. Serum-kalsium falt gradvis til 2,65 mmol/l en uke etter innleggelsen. Blodprøvesvar for øvrig ved innleggelse: serum-kreatinin 267 umol/l, parathyroidhormon (PTH) lavt (ikke målbart), 25(OH)vitamin D₂ 1245 nmol/l, 25(OH)vitamin D₃ < 8 nmol/l (normalområdet for 25(OH)vitamin D₂ og 25(OH)vitamin D₃ er kommentert i diskusjonsavsnittet), 1,25(OH)₂-vitamin

D 296 pmol/l (50–145). Pasienten hadde svært høyt nivå av 25(OH)vitamin D₂, forenlig med overdosering med AFI-D₂ forte.

Ultralydundersøkelse viste litt hyperekkoiske nyrer, men ellers ikke noe galt. Nyrebiopsi viste utbredt nefrokalcinose (fig 1).

Ved kontroll etter to måneder var serumverdiene av kreatinin 127 umol/l, kalsium 2,15 mmol/l, albumin 38 g/l, SR 13, 25(OH)vitamin D₂ 710 nmol/l, 25(OH)vitamin D₃ 21 nmol/l, 1–25(OH)₂-vitamin D 109 pmol/l.

Pasient 2. 63 år gammel mann med koronar hjertesykdom. Han hadde plager med sur dyspepsi og hadde i perioder brukt cimetidin og syrenøytraliserende medikamenter. De siste ukene før innleggelsen i sykehus brukte han store doser kalsiumkarbonat (Titalac) – nesten 300 g siste uke – i tillegg til regelmessig bruk av natriumbikarbonat (Natron). En uke før innleggelse i lokalt sykehus falt han og slo venstre tinningregion. Dette var ledsaget av kvalme og ble oppfattet som commotio cerebri. Han ble innlagt i lokalt sykehus med akutt innsettende uklarhet. CT caput viste ikke tegn til hematoma, men det var mistanke om infarkt i venstre capsula interna. Han var vedvarende uklar, ble liggende gjennom helgen før man fant at serum-kalsium var 6,4 mmol/l, ved kontroll 5,0 mmol/l. Serum-kreatinin var 296 umol/l. Han ble overflyttet til Rikshospitalet.

Ved ankomst Rikshospitalet var pasienten våken, men noe uklar. Det ble ikke funnet noe patologisk ved vanlig klinisk undersøkelse, spesielt ingen fokale nevrologiske utfall. Totalkalsium ble målt til 4,5 mmol/l, ionisert kalsium var 2,9 mmol/l og serum-kreatinin var 310 umol/l. Han hadde god diurese.

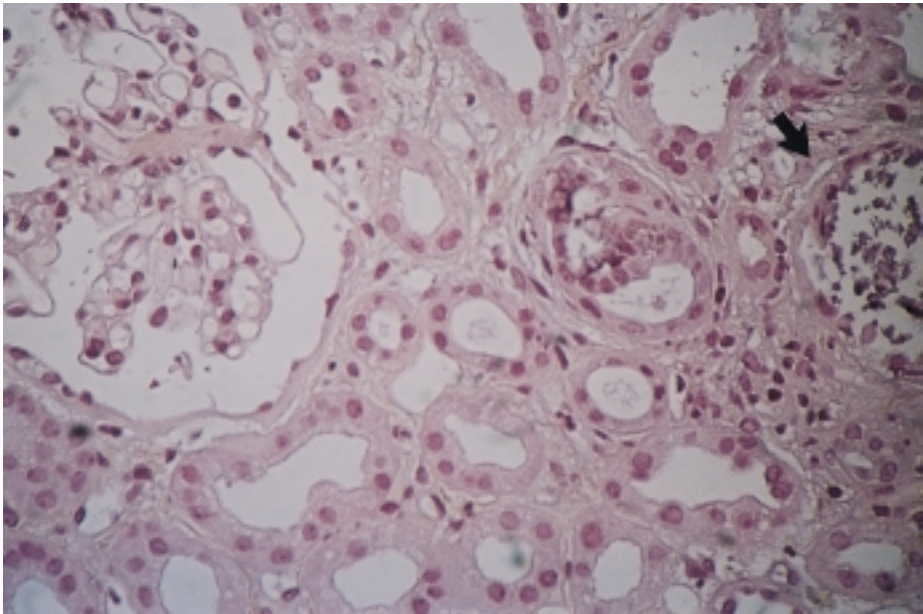
Tilstanden ble oppfattet som en hyperkalsemisk krise. Man startet behandling med infusjon av fysiologisk saltvann og furosemid, etter hvert med tillegg av intravenøs kalsitonin, mitramycin og bisfosfonat. Dagen etter innleggelsen ble det lagt inn et perkutant dialysekateter i vena femoralis og startet hemodialyse. Pasienten fikk i alt to dialyser med lavkalsium dialysat over to dager. Serum-kalsium falt til normale verdier i løpet av tre døgn og pasienten klarnet opp. Han ble utskrevet med normale kalsiumverdier etter ni dager ved Rikshospitalet. Serum-kreatinin var da falt til 146 umol/l.

Pasienten ble utredet for mulige årsaker til hyperkalsemi, spesielt med tanke på malignitet, men det ble ikke funnet tegn til dette. PTH var lav, 0,6 pmol/l, og PTH-relatert peptid < 1,8 pmol/l, som er normalt. Diagnosen hyperparatyreoidisme var med dette utelukket.

Pasienten er fulgt poliklinisk i nesten tre år. Serum-kalsium har holdt seg i normalområdet, og serum-kreatinin har vist en stadig synkende tendens og var sist 101 umol/l. Pasienten er frisk og i fullt arbeid. Vi har i dette tilfellet ikke kunnet påvise annen årsak til hans livstruende hyperkalsemi enn det høye inntak av kalsiumkarbonat og natriumbikarbonat.

Diskusjon

Årsaken til hyperkalsemi hos pasient 1 var åpenbart D-vitaminoverdosering. Blodprøvene med suppressert PTH og forhøyede verdier for D-vitaminer, særlig 25(OH)vi-



Figur 1 Nyrebiopsi med nefrokalsinose (svart pil)

min D₂ bekreftet denne mistanken. Som ventet så vi en gradvis bedring etter seponering av AFI-D₂ forte. Vitamin D₂ – ergokalsiferol – finnes i planter og i vitamintilskudd som AFI-D₂ forte. Vitamin D₃ – cholekalsiferol – dannes i huden under påvirkning av sollys. Begge hydroksyleres i C-posisjon 25

i lever og i C-posisjon 1 i nyrer. Normalområdet for 25(OH)vitamin D₃ er 30–110 nmol/l (Hormonlaboratoriet, Aker sykehus). Det er ikke angitt noe normalområde for 25(OH)vitamin-D₂. Årsaken er at dette bare dannes i kroppen når man tar D-vitamintabletter som inneholder vitamin D₂ (ergokalsi-

ferol). Vår pasient hadde ved innleggelse 25(OH)vitamin D₂ målt til 1245 nmol/l – en svært høy verdi.

Det er grunn til å reflektere over hvorfor pasienten fikk en slik rask utvikling av betydelig hyperkalsemi i løpet av ukene før innleggelse – etter at hun hadde vært tilsynelatende adekvat substitusjonsbehandlet i 30 år. Hun hadde ikke hatt interkurrent sykdom, ikke inntak av kalkpreparater eller naturmedisinske preparater og ikke spesielt høyt melkeinntak.

Forklaringen er mest sannsynlig at hun over lang tid hadde vært moderat overdosert med vitamin D-preparat, men at kalsiumlikevekten ble opprettholdt med utskilling av kalsium via nyrene. Etter hvert har hun utviklet nefrokalsinose, med gradvis reduksjon av nyrefunksjonen og dermed redusert evne til å skille ut kalsium. Til slutt har det ført til at hun utviklet betydelig hyperkalsemi.

Pasient 2 utviklet svær hyperkalsemi på bakgrunn av overdosering med kalsiumkarbonat. Inntaket av kalsiumkarbonat var hos denne pasienten helt spesielt og unormalt høyt. Såkalt melk-alkali-syndrom er en kjent, men sjelden årsak til hyperkalsemi. I medisinske tidsskrifter er det referert en rekke kasuistikker der dette problemet er drøftet. Beall og medarbeidere (4) refererer f.eks. sju pasienter med hyperkalsemi og melk-alkali-syndrom. Disse fant de frem til ved retrospektiv gjennomgang av alle journalene til pasienter innlagt med hyperkalsemi ved et sykehus i perioden 1985–93. I alt 100 pasienter hadde dokumentert hyperkalsemi. Malign sykdom og primær hyperparatyreoidisme var de klart hyppigste årsakene til hyperkalsemi. Melk-alkali-syndrom var tredje viktigste årsak til hyperkalsemi.

Diagnostikk av alvorlig hyperkalsemi
Symptomene på hyperkalsemi er kvalme, obstipasjon, muskel- og leddsmarter, konsentrasjonsvansker, forvirring, asteni, nedsett bevissthet og, i ekstreme tilfeller, koma. Graden av symptomer avhenger naturligvis av kalsiumnivået, men også av hvor hurtig hyperkalsemien har utviklet seg.

Høyt serum-kalsium påvirker hjertefunksjonen og kan gi arytmier. Plutselig død pga. hjerterytmie er rapportert.

De to klart viktigste årsakene til hyperkalsemi er malign sykdom og primær hyperparatyreoidisme. Måling av PTH i serum avklarer oftest om pasienten har primær hyperparatyreoidisme. Kalsiumutskilling i urin bør måles slik at man ikke overser diagnosen familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi, som kan forveksles med primær hyperparatyreoidisme. Pasienter med malign sykdom og hyperkalsemi vil ofte ha kjent malign sykdom når de utvikler hyperkalsemi. Det er mer sjelden at malign sykdom presenterer seg med hyperkalsemi. De hyppigste maligne sykdommer som kompliseres med hyperkalsemi er brystcancer, lungecancer og my-

Tilstand	Mekanisme for økt serum-kalsium		
	Gastrointestinalt opptak av kalsium	Frisetting fra bein	Renal utskilling
Malignitet med PTHrP- hormon	–	↑↑	↓
Malignitet uten PTHrP + beinlesjoner	–	↑↑	–
Malignitet – lymfomer	↑	(↑)	–
Hyperparatyreoidisme	–	↑↑	↓
D-vitamintilførsel	↑↑	(↑)	–
Kalsium-/alkalitilførsel	↑	–	–
Sarkoidose (som D-vitamin)	↑↑	(↑)	–
Familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi	↓	–	↓
Tiaziddiuretika	–	–	↓

Effekt på nyrene	Mekanisme			
	Påvirket renal hemodynamikk	Parenkymforkalkninger	Interstitiell nefropati	Sekundær infeksjon
Akutt nyresvikt	↑↑	↑	–	–
Svekket urinkonsentrering	–	–	↑↑	–
Kronisk nyrevikt	–	↑↑	↑↑	↑

elomatose. PTH er nesten uten unntak lav ved hyperkalsemi og malign sykdom. PTH-relatert peptid kan være forhøyet ved malign sykdom med hyperkalsemi.

Øvrige årsaker til hyperkalsemi er sjeldne, og det kan være nødvendig med omfattende detektivarbeid for å avklare årsaken. De viktigste årsaker og mekanismer for patogenesen er vist i tabell 1. Hvordan nyrene påvirkes av hyperkalsemi er vist i tabell 2.

Hyperkalsemi fører til dehydrering og renal vasokonstriksjon. Dette er endringer som kommer raskt, og de er hovedårsakene til den akutte nyresvikten. Hyperkalsemi over tid fører til kalkavleiringer i nyrene (nefrokalsinose). Ultralydundersøkelse kan da vise karakteristiske forandringer med ekkotette papiller. Forandringene med kalkavleiringer kan bli irreversible og føre til kronisk nyresvikt. Nyrestein og infeksjon kan komplisere tilstanden.

Behandling av alvorlig hyperkalsemi

Totalkalsium over 3,2–3,5 mmol/l er alvorlig, og umiddelbar behandling er nødvendig.

All behandling av alvorlig hyperkalsemi, uansett årsak, starter med fysiologisk saltvann intravenøst, ev. med tillegg av små doser furosemid intravenøst (5–7). Siktemålet er å korrigere dehydrering, som obligatorisk følger med hyperkalsemi. Korreksjon av dehydreringen vil som regel også øke kalsiumutskillingen gjennom nyrene.

Bisfosfonater virker ved å hemme beinresorpsjonen, vesentlig ved å hemme osteoklastene. Klodronat og pamidronat er i Norge godkjent indikasjon for behandling av hyperkalsemi. Ved akutt, alvorlig hyperkalsemi gis behandlingen intravenøst. Dose-
ring er angitt i legemiddelhåndboken.

Kalsitonin gitt intravenøst gir rask effekt, men virkningen er forbigående og moderat, slik at denne behandlingen kan være utilstrekkelig ved betydelig hyperkalsemi.

Steroider har effekt der høyt nivå av D-vitaminer har utløst hyperkalsemi, dvs. ved sarkoidose og annen granulomatøs sykdom samt ved vitamin D-forgiftning. Plicamycin

brukes lite fordi man nå har annen effektiv behandling og fordi det har alvorlige bivirkninger. Dialysebehandling med lavkalsiumdialysat, slik pasient 2 fikk, er aktuelt i alvorlige tilfeller. I *UpToDate* (8) angis at hemodialyse bør vurderes hos pasienter som har serum-kalsiumnivå på 4,5–5,0 mmol/l, har nevrologiske symptomer og er sirkulatorisk stabile.

Retningslinjer for bruk av vitamin D

Vi vil diskutere behandling med vitamin D hos pasienter med primær hypoparathyroidisme. Behandling med vitamin D ved kronisk nyresvikt og sekundær hyperparathyroidisme tas ikke opp her. Pasienter med primær hypoparathyroidisme eller hypoparathyroidisme som komplikasjon til thyroideaoperasjon har vanligvis normal nyrefunksjon med bevart 1-alfa-hydroksylaseaktivitet og kan derfor behandles med ergokalsiferol (D₂). For å unngå at man ender opp med kronisk D-vitaminoverdosering, med fare for kalkavleiringer i en rekke organer (nefrokalsinose, corneaavleiringer, døvheter som følge av kalkavleiringer i trommehinne, kalkavleiringer i blodårer, pankreatitt), er det nødvendig å passe på følgende:

- Vitamin D doseres slik at kalsiumnivået ligger lavt i normalområdet. Dermed reduseres risikoen for nefrokalsinose.
- Kontroll av serum-kalsium og serum-kreatinin må skje fire ganger i året for all fremtid.

Selv om tilstanden har vært stabil i årevis, er det likevel nødvendig å holde fast ved et regelmessig og hyppig kontrollopplegg. Nyrefunksjonen vil gradvis kunne bli svekket pga. nefrokalsinose. I tillegg svekkes nyrefunksjonen med alderen. Resultatet kan bli at nyrenes evne til å skille ut kalsium reduseres så mye at man vipper over i manifest hyperkalsemi. Pasient 1 er et eksempel på at kalsiumnivået da i løpet av få uker kan stige til svært høye verdier.

Ergokalsiferol (vitamin D₂) har lang halveringstid, og forgiftningssymptomene kan

sitte i svært lenge. Det er flere rapporter om pasienter med hyperkalsemi pga. vitamin D-overdosering som først har kunnet slutte med behandling for hyperkalsemi etter svært lang tid, opptil 19 måneder etter seponering av vitaminet (9, 10)! Pga. problemet med lang og vedvarende vitamin D-virkning har man mange steder valgt å substitusjonsbehandle pasienter som har hypoparathyroidisme med alfa-kalsidiol eller kalsitriol, som har mye kortere halveringstid (11). Man vil da fortsatt risikere hyperkalsemi ved overdosering, men en intoksikasjon vil være raskere å reversere. Imidlertid er dette ikke vanlig i Norge. Muligens bør man diskutere å endre praksis.

Vi takker for råd og hjelp fra Avdeling for patologi ved Rikshospitalet.

Litteratur

1. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345: 104–7.
2. Paterson CR. Vitamin-D poisoning: survey of causes in 21 patients with hypercalcemia. *Lancet* 1980; 1: 1164–5.
3. Abreo K. The milk-alkali syndrome. A reversible form of acute renal failure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1005–10.
4. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 89–96.
5. Norsk legemiddelhåndbok 1998–99 for helsepersonell. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok I/S, 1998: 257–62.
6. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196–203.
7. Edelson GW, Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 79–92.
8. Agus ZS, Savarese DMF. Treatment of hypercalcemia. *UpToDate* 2000; nr. 3: 1–6.
9. Susan HA, Jayendra HS. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. *Horm Res* 1992; 37: 68–77.
10. Sato K. Progressively increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D₂ concentration in a hypoparathyroid patient with protracted hypercalcemia due to vitamin D₂ intoxication. *Endocr J* 1994; 41: 329–37.
11. Rizzoli R, Bonjour J-P. Vitamin D treatment of hypoparathyroid patients. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 25–7.

○