

Renal hücreli karsinom tanılı bir olguda tekrarlayan hiperkalemi atakları

Recurrent episodes of hyperkalemia in a case with renal cell carcinoma

Alp A¹ Akdam H¹ Ünsal A² Uyanık Ö³ Ayhan M⁴ Çulhacı N⁵ Akar H¹ Yeniçerioğlu Y¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

⁵Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

Hiperkalemi klinik pratiğin en önemli acillerinden biridir. Bu önemini ölümcül olabilen kardiyak etkilerinden almaktadır. Tekrarlayan hiperkalemi nadir görülür ve genellikle nefrolojik kökenlidir. Renal tübüler asidozlar da bunlardan biridir. Tip 4 renal tübüler asidoz genelde diabetes mellitusla birliktelik göstermekle beraber birçok klinik duruma eşlik edebilir. Renal hücreli karsinom erişkinlerde böbreğin en sık görülen malign tümörüdür. Son dönemlerde sunitinib ileri evre renal hücreli karsinom tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Bazen hastalarda hiperkalemiye katkıda bulunan birden fazla etken olabilir.

Anahtar Sözcükler: Adrenal yetmezlik, hiperkalemi, renal hücreli karsinom, renal tübüler asidoz.

Summary

Hyperkalemia is one of the most urgent entities in clinical practice. The importance of hyperkalemia arises from its cardiovascular effects that can be mortal. Relapsing hyperkalemia is rare and usually associated with renal disorders. Renal tubular acidosis is one of them. Although Type 4 renal tubular acidosis is generally associated with diabetes mellitus, this entity also may accompanied by other disorders. Renal cell carcinoma is the most common type of kidney cancer in adults and recently sunitinib is being widely used in advanced renal cell carcinoma. Sometimes hyperkalemia may be caused by multiple contributing factors.

Key Words: Adrenal insufficiency, hyperkalemia, renal cell carcinoma, renal tubular acidosis.

Giriş

Hiperkalemi medikal acil tablolarının en önemlilerinden birisidir. Ölümcül kardiyak aritmilere yol açabilmesi nedeniyle tanı ve tedavisinin hızla yapılması önem arz etmektedir. Hızla tedaviden sonra alta yatan etiolojinin mutlaka aydınlatılması gerekmektedir. Renal tübüler asidozlar bikarbonat geri emiliminde ve/veya hidrojen iyonlarının sekresyonunda bozukluklarla seyreden bir grup tübüler transport hastalığıdır. Tip 4 renal tübüler asidoz (RTA) hiperkalemiyle seyreden tek tiptir. Hiperkalemi etiyojisinde nadir rastlanılan bir sebeptir. Bu vaka sunumunda sunitinib kullanırken adrenal yetmezlik gelişen ve aynı zamanda Tip 4 RTA saptanan renal hücreli karsinom tanılı bir olgu takdim edildi.

Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşında erkek hasta halsizlik, bitkinlik şikayetleriyle acil servise başvurdu. Öyküsünde, 4 ay önce kansızlık ve sağ üst kadrana ağrısı tetkik nedeniyle yapılan batın ultrasonografisi ve tomografisinde karaciğere, sağ sürrenal, vena kava inferior ve sağ renal vene invaze olan en geniş yerinde 16x14 cm boyutlarında renal kitle lezyonu (Şekil-1) ve toraks tomografisinde de bilateral akciğerlerde multipl metastatik, en büyüğü 4.5 cm çapında lezyonlar ve multipl kemik metastazları tespit edildiği öğrenildi.

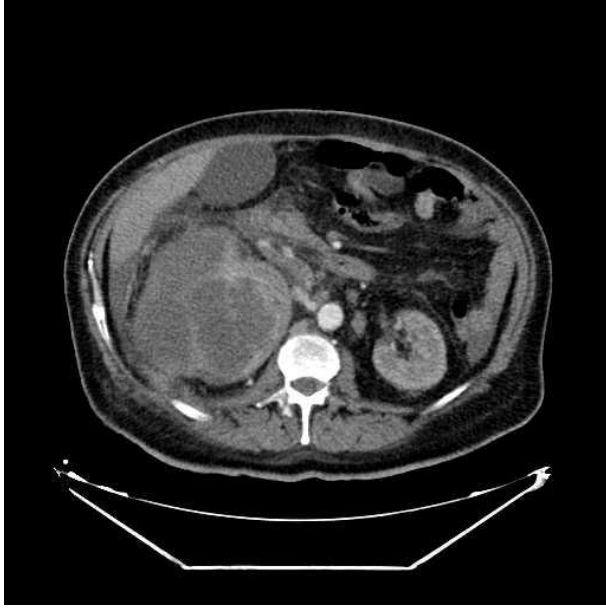
Tanı amaçlı sağ böbrekteki kitleden yapılan biyopside böbrek kaynaklı indifferan malign tümör saptanmış. Hastaya interferon alfa 2b haftada 3 gün 20 milyon ünite SC başlanmış fakat hasta interferon tedavisini tolere edemediğinden dolayı sunitinib tablet 50 mg/gün tedavisine geçilmiş. Aile öyküsünde ve özgeçmişinde başka bir özelliği olmayan olgunun ayrıca hipotiroidi nedeniyle levotiroksin sodyum tedavisi dışında herhangi bir medikasyonu, bitkisel ilaç veya alternatif tedavi

Yazışma Adresi: Alper ALP

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 11.01.2014 Kabul Tarihi: 11.02.2014

öyküsü bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde arteriyel tansiyonu 90/60 mmHg, nabız 98/dakika, ateş 36.7°, solunum sayısı 24/dakika saptandı. Hasta soluk görünümde olup konjunktivaları da soluktu. Sağ üst kadranda palpasyonla kitle ele gelmekteydi. Diğer sistem muayenesi olağandı. Olgunun başvuru anında yapılan tetkikleri Tablo-1’de özetlenmiştir.



Şekil-1. Batın tomografisinde karaciğere, sağ sürrenalene, vena kava inferior ve sağ renal vene invaze olan en geniş yerinde 16x14 cm boyutlarında renal kitle lezyonu.

Hastanın geçmişe yönelik incelemeleri yapıldığında benzer şikayetlerle acil servise başvurduğu, her başvurusunda hiperkalemi saptanarak medikal tedaviyle potasyum değeri güvenli sınırlara düşürülüp ya da kendi isteğiyle taburcu edildiği saptandı (Tablo-2).

Tablo-1. Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri.

Üre	74 mg/dL	Laktat	1.26 mmol/L
Kreatinin	1.42 mg/dL	PCO₂	42.7 mmHg
Potasyum	7 mEq/L	İdrar tahlili	ph 5, lökosit 1/BBA*, eritrosit 3/BBA*
Sodyum	135 mEq/L	Hb	9.5 gr/dL
Kalsiyum	8.7 mg/dL	LDH	246 U/L
Fosfor	4.1 mg/dL	Ürik asit	7.6 mg/dL
Cl⁻	116 mmol/L	24 UAE	535.8 mg/gün
ph	7.228	GFR (mL/dk)	51 mL/dk/1.73 m ²
HCO₃⁻	17.4 mEq/L	Albümin	3 gr/dL

*BBA: Büyük büyütle alanı

Tablo-2. Acil Servis Başvurularındaki Potasyum Değerleri.

06.08.2012	6.0 meq/L
22.10.2012	7.5 meq/L
24.10.2012	6.1 meq/L
10.12.2012	6.2 meq/L

Tablo-3. Transtübüler Potasyum Gradianti (TTKG).

İdrar K⁺	12.8 mmol/L
Kan^{osmolarite}	341 mOsm/kg
İdrar^{osmolarite}	363 mOsm/kg
Kan K⁺	5.7 mmol/L
TTKG*	2.1

*TTKG: $[(\text{İdrar K}^+ \times \text{Kan}^{\text{osmolarite}}) / (\text{İdrar}^{\text{osmolarite}} \times \text{Kan K}^+)]$.

Elektrokardiyografide prekordiyal derivasyonlarda T dalga sivriliği vardı. Mevcut bulgularla olgu öncelikle yoğun bakım şartlarında monitörlü izleme alındı. İntravenöz kalsiyum, insülin-dextroz sıvısı ve polistiren sülfonat tedavileri başlandı. Kan potasyum düzeyleri makul sınırlara (K⁺ 5 meq/L) getirildikten sonra periyodik hiperkalemi ataklarıyla gelen hasta etiyolojik değerlendirmeye alındı. Tam idrar tahlilinde idrar ph<5.5 ve metabolik asidozu olan, hiperkalemi ataklarıyla seyreden olguda tip 4 RTA dan şüphelenildi. Transtübüler potasyum gradianti düşük -2.1- olarak hesaplandı (Tablo-3). Aldosteron 3.5 ng/dL (normal değeri 7-30) ve plazma renin aktivitesi: 23.6 ng/mL/sn (normal değeri 0.7-3.3) idi. Mevcut bulgularla hasta Tip 4 RTA olarak değerlendirildi. Sürrenal metastaz öyküsü de olan olgunun sabah kortizol değeri 1.9 µgr/dL bulundu. Bunun üzerine ACTH uyarı testi yapıldı. Bazal kortizolu 1.7 µgr/dL; 30., 60. ve 90. dakika kortizol değerleri sırasıyla 5.2 µgr/dL, 7.7 µgr/dL ve 9.9 µgr/dL olarak ölçüldü. Adrenal yetmezlik tanısıyla hidrokortizon 30 mg/gün ve fludrokortizon 0.1 mg/gün tedavileri başlandı. Poliklinik takiplerinde potasyum değerleri stabil seyretmesine rağmen (K⁺ 4.4 mmol/L) kreatinin değerleri progresif artış gösterdi (2.78 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.75 mg/dL). İleri tetkik ve hemodiyaliz tedavisi önerilen olgu tedaviyi kabul etmedi. Yaklaşık bir ay sonra dispne, idrar çıkışında azalma şikayetleriye acile tekrar başvurdu. Başvurusunda üre 228 mg/dL, kreatinin 9.05 mg/dL, GFR 6 mL/dk/1.73 m², K⁺ 5.6 mmol/L saptandı. Acil hemodiyaliz tedavisine başlanmasına rağmen olgu kardiyovasküler nedenlerle exitus oldu.

Tartışma

Hiperkalemi nefrolojinin acil müdahale gerektiren ve yakın takibinin şart olduğu bir durumdur. Tekrarlayan hiperkalemi durumlarında altta yatan neden veya nedenlerin ortaya çıkartılması gereklidir. Klinik olarak bulantı, halsizlik, güçsüzlük gibi spesifik olmayan bulgularla ortaya çıkabileceği gibi kas paralizileri ve ciddi aritmilere sebep olarak ölümcül de seyredebilir. Elektrokardiyografide T dalga sivriliği, uzamış QRS ve PR aralığı, dal blokları, ventriküler fibrilasyon ve asistoli gibi bulgular potasyum yüksekliğinin derecesine göre görülebilir. Hiperkalemi ataklarıyla seyreden olgularda akla ilaç kullanımı (ACE inhibitörleri/ARB’ler, spironolakton, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, heparin, vb.), alternatif ve bitkisel tedaviler,

hipoaldosteronizm, renal tübüler asidoz, ciddi böbrek yetmezliği gelmelidir. Vakamızın öyküsünde hiperkalemi yapan bir ilaç ya da herhangi bir alternatif tedavi bulunmamaktaydı.

Renal hücreli karsinom tanılı hastalarda %10-40 sıklığında paraneoplastik sendromlar görülebilir (1). Bu sendromlardan bir kısmı tübüler fonksiyon bozukluklarıdır. Maligniteye ikincil gelişebileceği gibi kullanılan tedavilerin bir yan etkisi olarak da ortaya çıkabilir. Klinik olarak iki taraflı adrenal metastaz sık rastlanırsa da geniş otopsi çalışmalarında nefrektomili metastatik renal hücreli karsinom hastalarında kontrateral sürrenalde %11 oranında metastaz saptanmıştır (2). Sunitinib oral antitirozin kinaz inhibitörüdür ve günümüzde birçok malignite tedavisinde yer almaktadır. Gastrointestinal stromal tümör, ileri evre pankreatik nöroendokrin tümör ve renal hücreli karsinom tedavilerinde FDA tarafından onaylanmıştır (3). Sunitinib kullanımına bağlı hiperkalemi gelişimi özellikle tümör lizis sendromuna ikincil gelişebilmektedir (4,5). Laktat dehidrogenaz, fosfor ve ürik asit değerlerinde anlamlı yükseklik olmayan olgumuzda tümör lizis ön planda düşünülmüdü. Adrenal yetmezlik nadir de olsa sunitinib tedavisi sırasında görülebilen bir yan etkidir (6-8). Sunitinib tedavisi alan hastalarda özellikle de araya giren metabolik ve fizyolojik stres durumlarında adrenal yetmezlik açısından hastaları değerlendirmek gerekebilir (7).

Aldosteron eksikliği -gerek miktar gerekse aktivite düzeyinde- ve etki yollarında gelişebilen eksiklikler Tip 4 RTA için zemin hazırlamaktadır. Tip 4 RTA da distal tübülde potasyum ve hidrojen iyon sekresyonunda bozukluk mevcuttur. Renal tübüler asidozlar içerisinde hiperkalemiyle seyreden tek tiptir. Erişkinlerde en sık birlikte görüldüğü durum diabetes mellitustur.

Transtübüler potasyum konsantrasyonu distal tübüldeki potasyum sekresyon aktivitesini göstermektedir. Hiperkalemik bir hastada <6 (Normal bireylerde genelde >10) saptanması potasyum sekresyonundaki bozukluğu yani hipoaldosteronizmi gösterir (9). Hipoaldosteronizme hiporeninemin eşlik etmediği vakalarda akla adrenal hasar, Addison hastalığı gelmektedir (10).

Hiperkalemi ataklarıyla seyreden olgumuzda gastrointestinal bikarbonat kaybına sebep olacak bir bulgu yoktu. Üriner pH<5,5, hiperkloremik metabolik asidozu, normal serum anyon gap, düşük aldosteron düzeyi ve düşük transtübüler potasyum gradienti birlikteliği nedeniyle vakamızda öncelikle Tip 4 RTA düşünüldü. Fakat eş zamanlı olarak eşlik eden adrenal yetmezlik ve sunitinib kullanımı da hiperkalemiye katkıda bulunmuş olabilir. Adrenal yetmezlik ise nadir de olsa sunitinib yan etkisi olarak görülebileceği gibi sağ sürrenal metastazı mevcut olan hastanın kontrateral sürrenalinde de metastaz sonucu gelişmiş olabilir. Diabetes mellitusun eşlik etmemesi de -Tip 4 RTA'yla sık birlikteliği nedeniyle- ilginçtir. Tip 4 RTA'nın etiolojisinde hiporeninematik hipoaldosteronizm (diabet, sistemik lupus eritematozis, monoklonal gamapatiler, amiloidoz), kronik interstisyel nefropatiler, ilaçlar (ACE inhibitörleri, trimetoprim, kalsinörin inhibitörleri, spironolakton, amilorid, vb.) yer almaktadır (11,12). Renal transplantlı hastalarda da renal tübüler asidozlar sık görülmektedir.

Tip 4 RTA birçok klinik duruma eşlik edebilir. Hiperkalemisi olan bir hastada, düşük idrar pH'ı, hiperkloremik metabolik asidoz, transtübüler potasyum gradientinin düşüklüğü bize tanı için yol gösterebilir. Nadir tanı konmasının önemli bir sebebi de farkındalığının az olmasıdır. Klinik izlemde renal asidifikasyon defektlerinin göz ardı edilmemesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: The many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002;4(4):163-70.
2. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48(6):1487-91.
3. Choueiri TK, Bellmunt J. Sunitinib in renal-cell carcinoma: expanded indications. *The Lancet Oncology* 2009;10(8):740.
4. Nicholaou T, Wong R, Davis ID. Tumour lysis syndrome in a patient with renal cell carcinoma treated with sunitinib malate. *Lancet* 2007;369(9577):1923-4.
5. Michels J, Lassau N, Goupil MG, Massard C, Mejean A, Escudier B. Sunitinib inducing tumor lysis syndrome in a patient treated for renal carcinoma. *Invest New Drugs* 2010;28(5):690-3.
6. Yoshino T, Kawai K, Miyazaki J, et al. A case of acute adrenal insufficiency unmasked during sunitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(8):764-6.
7. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007;12(1):107-13.
8. Highlights of Prescribing Information, SUTENT (sunitinib malate) Capsules, Oral. Reference ID:3217597. Food and Drug Administration. (Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm224050.html>)
9. Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtübular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):424-6.
10. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):251-4.
11. Golembiewska E, Ciechanowski K. Renal tubular acidosis-underrated problem? *Acta Biochim Pol* 2012;59(2):213-7.
12. Li SL, Liou LB, Fang JT, Tsai WP. Symptomatic renal tubular acidosis (RTA) in patients with systemic lupus erythematosus: An analysis of six cases with new association of type 4 RTA. *Rheumatology* 2005;44(9):1176-80.