

Quando a Hipercalcemia Leva ao Diagnóstico

When Hypercalcemia Leads to the Diagnosis

— C. Cabral¹, A. Novais¹, J. Capelo¹, S. Macedo¹ —

Resumo

A hipercalcemia afeta 20% a 30% dos pacientes com cancro e é potencialmente fatal. Os sinais e sintomas de hipercalcemia apresentados pelos pacientes são frequentemente inespecíficos. A hipercalcemia maligna é uma condição tratável, pelo que é importante reconhecê-la. Apresentamos o caso de uma paciente cuja primeira manifestação de um cancro previamente desconhecido foi uma hipercalcemia severa sintomática e que só teve melhoria clínica sustentada após o início da quimioterapia.

Palavras-chave: hipercalcemia; cancro; mama

Abstract

Hypercalcemia affects 20% to 30% of the patients with cancer and it is potentially fatal. The signs and symptoms of hypercalcemia presented by patients are often non-specific. Malignant hypercalcemia is a treatable condition, so it is important to recognize it. We present the case of a patient whose first manifestation of a previously unknown cancer was symptomatic severe hypercalcemia and who only had sustained clinical improvement after the onset of chemotherapy.

Keywords: hypercalcemia; cancer; breast

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia associada ao cancro afeta 20% a 30% dos pacientes oncológicos.⁽¹⁾ É mais comum nos cancros de mama, pulmão e no mieloma, mas pode igualmente ocorrer noutros cancros, tais como cancro do rim, ginecológico, cabeça e pescoço e linfomas.⁽²⁻⁴⁾ O prognóstico para a hipercalcemia relacionada com o cancro não é favorável, pois é frequentemente associada à disseminação da doença. As manifestações clínicas da hipercalcemia são muitas vezes inespecíficas. Os sintomas mais comuns podem ser gerais (fadiga), gastrointestinais (por exemplo náuseas, vômitos, obstipação, anorexia) ou neurológicas (por exemplo delírio, miopatia). Nos casos mais graves, os pacientes podem sofrer convulsões, coma ou morte.^(1,2,5) O tratamento da hipercalcemia pode aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Apresentamos o caso de uma paciente que recorreu ao serviço de urgência por um quadro inespecífico de náuseas, tonturas e cefa-

leias com hipercalcemia e ainda sem diagnóstico de cancro.

CASO CLÍNICO

Uma mulher de 54 anos, com antecedentes de hipertensão controlada e síndrome depressivo, recorreu ao serviço de urgência por tontura, cefaleia holocraniana, hipersonolência, mau estar geral e náuseas com quatro dias de evolução. Sem outras queixas associadas. Apresentava-se asténica, mas orientada, com hepatomegalia. Analiticamente apresentava hipercalcemia de 18 mg/dl (valores de referência 4,2-5,1), hipofosfatemia de 2,3 mg/dl (valores de referência 2,8-4,1), albuminemia normal, sem aumento dos parâmetros de citólise hepática e função renal normal. No serviço de urgência fez ecografia abdominal que revelou metastização hepática. A paciente foi internada para tratamento da hipercalcemia severa sintomática e estudo etiológico da neoplasia. Em estudo de tomografia axial computadorizada eram evidentes um nódulo de

10x15mm de contornos irregulares na mama direita, múltiplos nódulos sólidos hepáticos com necrose central (o maior com 8,5 cm) e adenopatias axilares esquerdas. Fez biópsia do nódulo da mama que revelou um carcinoma invasor tipo ductal e uma biópsia hepática, esta compatível com o mesmo carcinoma. Fez ainda estudo complementar imagiológico e analítico, que foi desfavorável a metastização óssea ou hiperparatiroidismo primário como causa da hipercalcemia.

Quanto ao tratamento da hipercalcemia corrigiu a hipofosfatemia, cumpriu fluidoterapia oral e intravenosa vigorosa, associando-se furosemida para promoção de diurese e, dada a gravidade da hipercalcemia, foram administradas duas tomas de 90 mg de pamidronato intervaladas de uma semana. Não houve degradação da função renal, mas a resposta da hipercalcemia foi insuficiente (cálcio 16,4 mg/dl após a primeira toma de pamidronato e 15,2 mg/dl após a segunda toma), mantendo a doente alguns sintomas.

1 - Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

Foi então associada corticoterapia, estando ainda a doente a aguardar os resultados do estudo etiológico. A calcemia evoluiu para 11,6 mg/dl mas ainda com alguma sintomatologia associada. Foram entretanto conhecidos os resultados das histologias mamária e hepática e, admitindo-se hipercalemia secundária a produção tumoral de proteína relacionada com paratormona (PTH-rp), o caso foi discutido em reunião de decisão terapêutica com grupo dedicado a Patologia da Mama (Oncologia, Ginecologia e Anatomia Patológica). Foi decidida quimioterapia neoadjuvante com epirubicina e ciclofosfamida e posterior excisão cirúrgica do tumor primitivo, prevendo potencial melhoria da hipercalemia com a redução da carga tumoral. Após início da quimioterapia neoadjuvante os valores de calcemia diminuíram para 8,2 mg/dl com resolução completa da sintomatologia. Durante a quimioterapia, a paciente manteve sempre os níveis de cálcio entre 8-12 mg/dl. Houve inicialmente regressão das metástases hepáticas. Foi possível realizar mastectomia total. Três anos após o início dos tratamentos, a paciente ainda se encontra viva, mas sob tratamento paliativo com anastrozol por progressão da doença, agora com metastatização hepática e pulmonar e calcemia de 12,8 mg/dl.

DISCUSSÃO

Apresentamos o caso de uma doente com hipercalemia sintomática como forma de apresentação de uma neoplasia maligna da mama metastizada.

A hipercalemia pode ser classificada como ligeira (calcemia igual ou superior 10,5 mg/dl), moderada (calcemia igual ou superior 12,0 mg/dl) ou severa/grave (calcemia igual ou superior 14,0 mg/dl).^(2,3,5) A sintomatologia apresentada está geralmente relacionada com a gravidade e a velocidade de instalação da hipercalemia.⁽¹⁾ Se o paciente não tiver sintomas, as hipercalemias ligeira e moderada poderão não exigir terapia imediata. No entanto, a gestão da causa subjacente é necessária.⁽⁵⁾ Noutras circunstâncias o próprio tumor pode produzir substâncias promotoras da hipercalemia, tal como

produção de 1,25 (OH)₂ D pelo tumor, secreção do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) pela neoplasia maligna, hipercalemia osteolítica local devido a intensa reabsorção óssea osteoclástica nas áreas em volta das células malignas na medula óssea e hiperparatireoidismo ectópico.⁽¹⁾

O tratamento da hipercalemia deve ser adaptado à sintomatologia do doente e direcionado à doença subjacente. Os níveis séricos de fósforo devem igualmente ser monitorizados e corrigidos, pois a hipofosfatemia geralmente está associada à hipercalemia e aumenta a dificuldade do tratamento.⁽¹⁾ Os bifosfonatos intravenosos estão indicados na hipercalemia severa, caso não haja contraindicações para o seu uso.⁽⁵⁻¹¹⁾ O seu benefício terapêutico resulta do bloqueio da atividade dos osteoclastos, conseqüente diminuição da reabsorção óssea, e conseqüente redução dos níveis de cálcio sérico.^(3,5,10) Os bifosfonatos têm benefícios adicionais ao reduzir a dor óssea associada ao cancro e a atrasar o aparecimento da doença óssea progressiva em vários tipos de cancro, como o cancro da mama, o mieloma múltiplo e o cancro de pulmão.⁽¹¹⁾ O pamidronato e zoledronato são os dois bifosfonatos intravenosos comumente utilizados. O tratamento da hipercalemia pode aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Estima-se que cerca de 80% dos pacientes morrem no ano seguinte, 50% nos primeiros 3 meses e o tempo de sobrevivência médio é de 3-4 meses.⁽¹⁾

No nosso caso a paciente apresentava hipercalemia grave (18mg/dl) sintomática, o que motivou a ida à urgência. Iniciou de imediato abundante fluidoterapia intravenosa e diuréticos para promoção da diurese; foi administrado pamidronato intravenoso, com resposta insuficiente, pelo que houve necessidade de repetir a sua administração após uma semana. Aguardando a resposta do estudo etiológico, por recomendação da Oncologia, foi associada corticoterapia, dado não se poder excluir secreção de vitamina D ativa (em alguns linfomas) versus PTH-rp pelo tumor. Houve melhoria subsequente da calcemia, provavelmente por efeito da terapêutica combinada já descrita. Outras alternativas terapêuticas, como calcito-

nina subcutânea (que pode ser inicialmente usada com bifosfonatos nos casos de sintomas severos e hipercalemia grave) e nitrato de gálio, são opções de menor acessibilidade na nossa realidade hospitalar.^(3,5-9) Não houve necessidade de progredir para hemodiálise.

A evolução da doente foi muito favorável sob quimioterapia neoadjuvante, com controlo da hipercalemia e resolução dos sintomas. Havia o risco associado de agravamento da hipercalemia por lise tumoral com a instituição da quimioterapia, o que não veio a ocorrer, mas justificou o controlo muito apertado da calcemia durante o tratamento e manutenção da restante terapêutica associada para a hipercalemia.

Deu-se ainda uma muito boa resposta da doente ao tratamento com quimioterapia, permitindo realizar mastectomia e oferecer um melhor prognóstico à doente.

CONCLUSÃO

A hipercalemia é uma alteração eletrolítica potencialmente fatal. Necessita de intervenção dirigida e precoce, sobretudo quando moderada ou severa e de acordo com a sua etiologia. As opções terapêuticas são diversas, podendo ser combinadas entre si. A identificação da causa subjacente, como no caso da nossa doente, poderá ser decisiva no controlo da hipercalemia e da sintomatologia associada. Neste caso houve ainda benefício prognóstico para a doente. ▲

Sem patrocínios.

Os autores declaram a ausência de conflito de interesses.

Correspondência:

Cátia Cabral

Av. Rei Dom Duarte, 3504-509 Viseu

Móvel: +351912577213

E-mail: catyacabral@hotmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Sohi R, Sheppard G. Hipercalemia of Malignancy: An Emergency Medicine Simulation. *Cureus*(11): e1847. doi:10.7759/cureus.1847.

2. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 373-379.
3. Seccareccia D. Cancer-related hypercalcemia. *Can Fam Physician.* 2010; 56: 244-246.
4. Goldner WJ. Cancer-related hypercalcemia. *Oncol Pract.* 2016; 12: 426-432.
5. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci.* 2015; 7: 483-493.
6. Bower M, Cox S. Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. In: Doyle D, Hanks G, Cheryn NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 3e éd. New York, NY: Oxford University Press; 2004. p.688-90.
7. Solimando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58(Suppl 3): S4-7.
8. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 373-9.
9. Twycross R, Wilcock A. Symptom management in advanced cancer. 3e éd. Oxon, Royaume-Uni: Radcliffe Medical Press; 2001. p. 215-21.
10. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res.* 2009; 29(5): 1551-5.
11. Body JJ, Barlet R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol.* 1998; 16(12): 3890-9.

► FUNDAÇÃO PORTUGUESA DO PULMÃO QUER TODOS OS FUMADORES JOVENS A FAZER ESPIROMETRIAS

É um exame importante. Tão importante como a medição da tensão arterial para quem sofre de hipertensão ou da glicemia para os diabéticos. Mas apesar de conseguirem dar “uma ideia assertiva da qualidade da saúde dos pulmões”, sendo essenciais para o diagnóstico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), como explica o Prof. Doutor José Alves, presidente da Fundação Portuguesa do Pulmão (FPP), as espirometrias só são acessíveis a alguns. É por isso que a FPP aproveitou o Dia Mundial sem Tabaco, que se assinalou a 31 de maio, para reforçar a necessidade de se fazerem mais deste tipo de exames, tornando-o “mais democrático, espalhado pelo País” e acessível aos fumadores, sobretudo os mais jovens e até os mais recentes. Um trabalho a que a FPP quer dar a sua ajuda.

“É preciso insistir no diagnóstico precoce e no ensino da população”, reforça o especialista, que não concorda com a realização de espirometrias aos fumadores apenas a partir dos 40 anos, como preconizam as *guidelines* nacionais. “Se esperarmos pelos 40, pode haver uma perda de função respiratória que já não é recuperável.” Até porque, acrescenta, “só se nota uma perda da função respiratória quando está nos 60%. É, por isso, preciso intervir nos fumadores e a FPP pretende, juntamente com as farmácias, fazer uma campanha nacional para a realização de espirometrias aos fumadores, sobretudo os mais jovens”.

A Dra. Paula Pinto, pneumologista, explica que a espirometria é “um exame não doloroso” e que “mede a quantidade de ar que uma pessoa é capaz de inspirar ou expirar cada vez que respira, ou seja, a quantidade de ar que um indivíduo é capaz de colocar para dentro e para fora dos pulmões e a velocidade com que o faz”, concordando que “devem ser efetuados todos os esforços para aumentar a acessibilidade à espirometria nos diversos níveis de saúde”.

Para a realização deste teste é necessário um técnico especializado e um médico, a quem cabe a leitura do resultado. Apesar de tudo isto, o Prof. Doutor José Alves considera que a democratização das espirometrias é exequível, através de programação e organização. “Marca-se um dia e faz-se, nesse mesmo dia em que o técnico se desloca às farmácias, uma série de exames, que depois o médico vai poder avaliar.” Gastos que, com a deteção precoce, se transformam numa “poupança enorme. Não estamos a querer tirar o protagonismo ao Serviço Nacional de Saúde, a quem cabe a realização destes exames. Mas a disponibilizarmo-nos para o fazer a quem não tem acesso fácil e rápido. É esse o nosso objetivo”.

A DPOC é uma doença que afeta o sistema respiratório, “causando obstrução das vias aéreas, sendo a sua principal causa o tabagismo”, explica a Dra. Paula Pinto. “Esta doença tem um forte impacto na vida das pessoas e no Sistema Nacional de Saúde”. Trata-se de uma doença que, de acordo com dados recentes, atinge cerca de 14% da população portuguesa com mais de 45 anos “e está ainda subdiagnosticada. Atualmente, estima-se que a nível mundial 250 milhões de pessoas sofram de DPOC, prevendo-se que, em 2030, a DPOC seja a terceira causa de morte”.

É uma doença que se instala progressivamente e “afeta maioritariamente fumadores ou ex-fumadores”, pelo que “a procura de ajuda junto do médico é tardia e numa fase em que os sintomas já são muito limitantes. Muitas vezes, a ida ao médico só acontece porque o doente teve um episódio de agravamento que obrigou a uma ida ao hospital em episódio de urgência, que sendo suficientemente grave pode inclusivamente levar a um internamento (estes casos são classificados como agudizações). O sentimento de culpa associado a esta doença também motiva algum afastamento dos doentes da procura do seu médico, pois consideram os sintomas uma consequência natural de fumarem”, refere a especialista.

► SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA DISPONIBILIZA “BOOKLET” SOBRE EDUCAÇÃO TERAPÊUTICA NA DIABETES

O “booklet” “Educação Terapêutica na Diabetes – Competências dos Profissionais de Saúde e das Pessoas com Diabetes”, uma publicação conjunta dos Grupos de Estudo de Enfermagem, Nutrição e Educação Terapêutica da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, encontra-se disponível para “download” em: http://spd.pt/images/booklet_educacao_terapeutica.pdf