Zaburzenia wodno-elektrolitowe towarzyszące rozwojowi chorób hematologicznych i ich terapii

Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

„Hemato-onko-nefrologia”

Specyfika problemów:

1. Powikłania chorób nowotworowych i ich leczenia: ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek
2. Zmieniona farmakokinetyka leków w chorobach nerek – kumulacja leku czy jego metabolitów, zmiana przestrzeni dystrybucji, zmiana wiązania leków z białkami osocza
3. Działania niepożądane leków stosowanych w hematoonkologii, w tym zaburzenia wodno-elektrolitowe
   1. bezpośrednie – wynikające z mechanizmu działania leku
   2. pośrednie – stanowiące następstwa działania leku – np. zespół lizy guza, ostre przednerkowe uszkodzenie nerek spowodowane odwodnieniem i hipoperfuzją nerek, wpływ na hormony regulujące gospodarkę wodną np. wazopresynę

Hemato-onko-nefrologia

- Zaburzenia wodno-elektrolitowe
  - dysnatremie
    - hiponatremia, hipernatremia
  - dyskaliemie
    - hipokaliemia, hiperkaliemia
  - zmiany wielkości przestrzeni wodnych ustroju
    - odwodnienie
    - przewodnienie
  - Inne zaburzenia jonowe
    - hipo- i hiper -kalcemia, -fosfatemia, - magnezemia

Dysnatremie w hematoonkologii

- jedne z najwcześniej poznanych, najczęstszych i zarazem najbardziej groźnych powikłań zwłaszcza przy szybkim powstawaniu (ostra hiponatremia)
- wystąpienie hiponatremii jest czynnikiem pogarszającym rokowanie, koreluje ściśle ze zwiększeniem śmiertelności
- hiponatremia może mieć różne mechanizmy i postaci (ostra i przewlekła, hiperwolemiczna, euwolemiczna, hipowolemiczna)

Hiponatremia – częstość występowania w chorobach nowotworowych

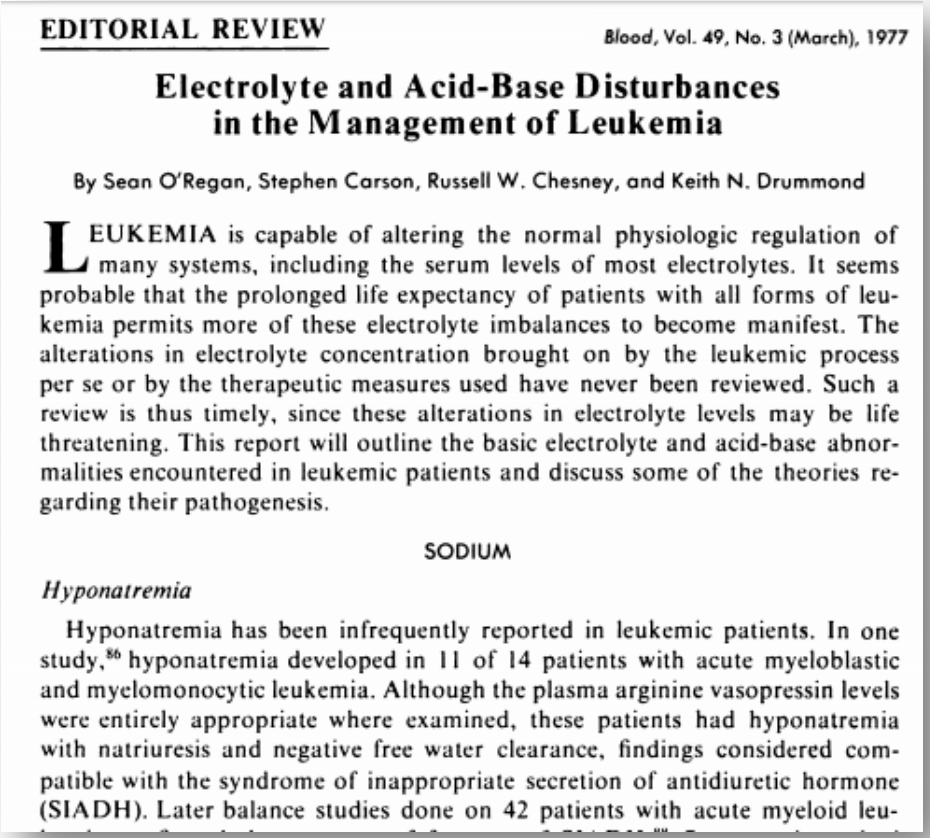
- dane fragmentaryczne, zależy od rodzaju nowotworu i stanu ogólnego chorego
  - 47% chorych przyjmowanych z szpitala z rozpoznaniem nowotworu miało hiponatremię z czego
    - 11% umiarkowaną do ciężkiej (Na <129 mmol/l)
    - było to dużo częściej niż u ogółu chorych przyjmowanych do szpitala gdzie hiponatremię spotyka się w ok. 15%
  - wg innej analizy około 10% chorych na białaczkę miało hiponatremię, w tym samym badaniu częstość innego zaburzenia - hipokaliemii wynosiła 43-64%

Shirali AC, Onco-Nephrology Curriculum, chapter 5, 2016

Dysnatremie w hematologii

- największa liczba opisów wystąpienia u chorych z chłoniakami i białaczkami

- głównie opisy pojedynczych chorych lub małych serii przypadków
- w największym z dostępnych wtedy badań hiponatremię obserwowano u 11/14 chorych z ostrymi białaczkami szpikowymi
- podejrzewano, że przyczyną hiponatremii w białaczkach jest wydzielany przez komórki nowotworowe czynnik podobny w działaniu do wazopresyny ale niewykrywany w badaniach biochemicznych surowicy



EDITORIAL REVIEW

Blood, Vol. 49, No. 3 (March), 1977

Electrolyte and Acid-Base Disturbances in the Management of Leukemia

By Sean O'Regan, Stephen Carson, Russell W. Chesney, and Keith N. Drummond

LEUKEMIA is capable of altering the normal physiologic regulation of many systems, including the serum levels of most electrolytes. It seems probable that the prolonged life expectancy of patients with all forms of leukemia permits more of these electrolyte imbalances to become manifest. The alterations in electrolyte concentration brought on by the leukemic process per se or by the therapeutic measures used have never been reviewed. Such a review is thus timely, since these alterations in electrolyte levels may be life threatening. This report will outline the basic electrolyte and acid-base abnormalities encountered in leukemic patients and discuss some of the theories regarding their pathogenesis.

SODIUM

Hyponatremia

Hyponatremia has been infrequently reported in leukemic patients. In one study,[86] hyponatremia developed in 11 of 14 patients with acute myeloblastic and myelomonocytic leukemia. Although the plasma arginine vasopressin levels were entirely appropriate where examined, these patients had hyponatremia with natriuresis and negative free water clearance, findings considered compatible with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Later balance studies done on 42 patients with acute myeloid leu-

Dysnatremie w hematologii

- wskaźnik niepomyślnego rokowania

RESEARCH ARTICLE Open Access

The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients

Jorge J. Castillo[1*], Ilya G. Glezerman[2], Susan H. Boklage[3], Joseph Chiodo III[3], Beni A. Tidwell[4], Lois E. Lamerato[5] and Kathy L. Schulman[4]

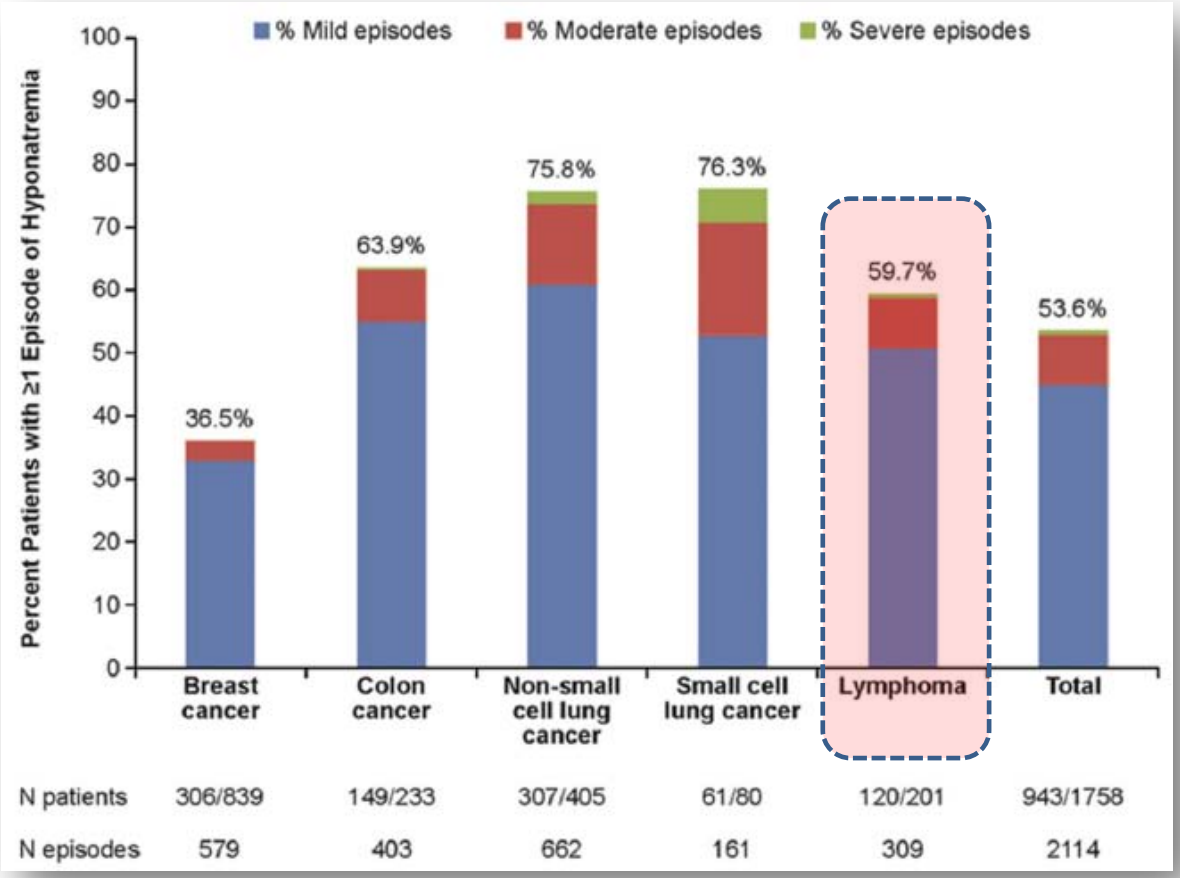
Abstract

Background: Hyponatremia is prognostic of higher mortality in some cancers but has not been well studied in others. We used a longitudinal design to determine the incidence and prognostic importance of euvolemic and hypervolemic hyponatremia in patients following diagnosis with lymphoma, breast (BC), colorectal (CRC), small cell lung (SCLC), or non-small cell lung cancer (NSCLC).

Castillo et al. BMC Cancer (2016) 16:564

Dysnatremie w hematologii

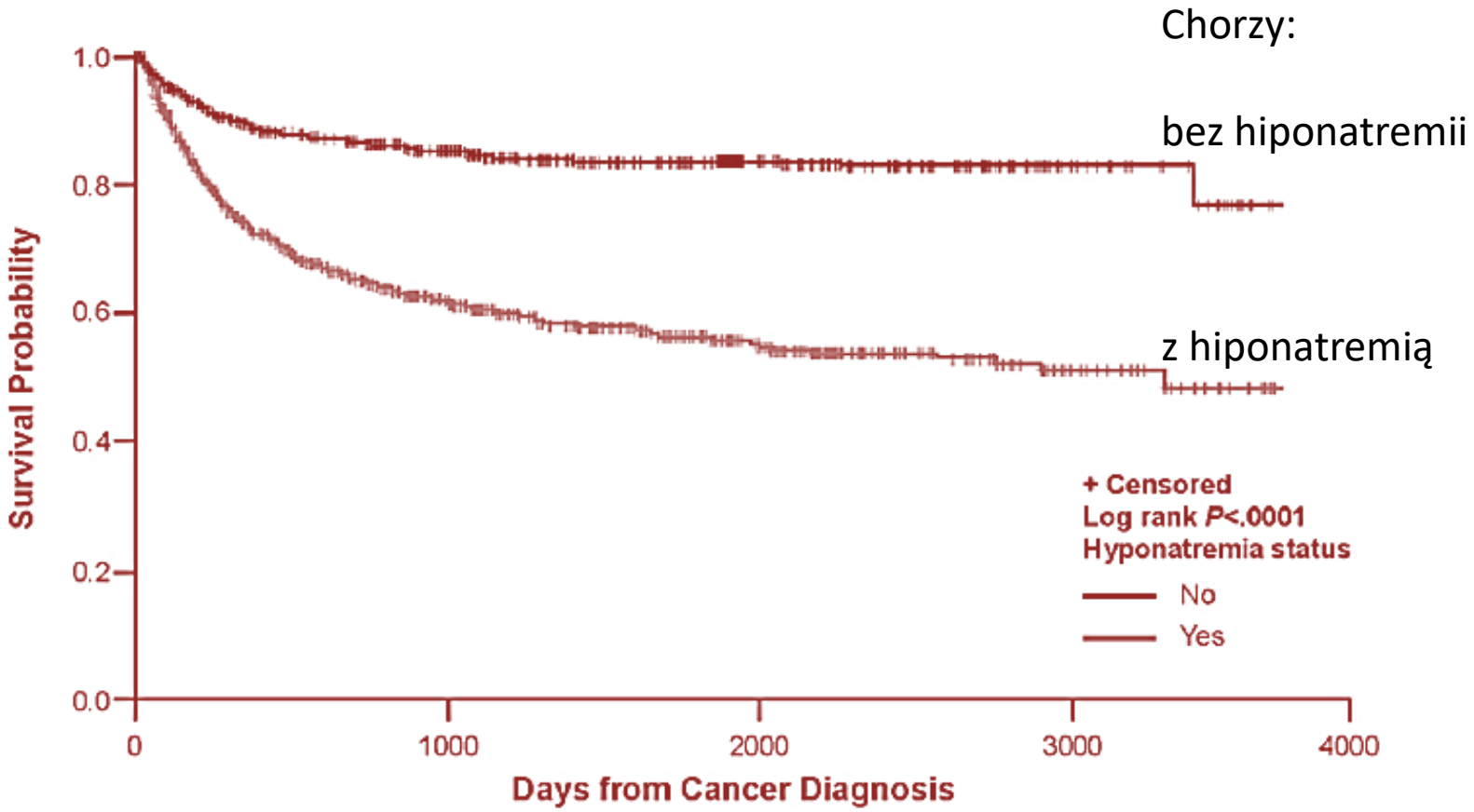
- częste powikłanie w nowotworach różnych narządów (zwłaszcza płuc) i w chłoniakach



Castillo et al. BMC Cancer (2016) 16:564

Dysnatremie w hematologii

- chorzy, którzy rozwinęli hiponatremię mieli znacząco krótszy czas przeżycia



Castillo et al. BMC Cancer (2016) 16:564

Hiponatremia jako wskaźnik ryzyka wystąpienia nowotworu

Original Article

Diagnosis of hyponatremia and increased risk of a subsequent cancer diagnosis: results from a nationwide population-based cohort study

Louise Holland-Bill, Christian Fynbo Christiansen, Dóra Körmendiné Farkas, Frede Donskov, Jens Otto L. Jørgensen & Henrik Toft Sørensen

Pages 1-6 | Received 23 Feb 2017, Accepted 06 Sep 2017, Published online: 18 Sep 2017

Download citation http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1378430 Check for updates Acta Oncologica

- Dane z duńskiego krajowego rejestru medycznego
- 6 220 pacjentów z pierwszym rozpoznanym epizodem hiponatremii bez rozpoznanego nowotworu (okres obserwacji styczeń 2006 do listopada 2013)
- Podczas 40 207 pacjento-lat obserwacji wykryto u chorych z hiponatremią 1546 przypadków nowotworu w stosunku do 956 oczekiwanych w populacji ogólnej Duńczyków (1,62 – krotne zwiększenie ryzyka)
- W czasie pierwszych 6 miesięcy po epizodzie hiponatremii ryzyko nowotworu ponad 4 razy większe
- Największe ryzyko raka mózgu (13-krotne), płuc (10-krotne), trzustki (ponad 8-krotne), nerki (7-krotne) i chłoniaka nieziarniczego (6,1 –krotnie większe)

Hipo- i hipernatremia – dlaczego są to tak groźne zaburzenia?

- patofizjologia
- etiologia – specyficzna dla nowotworów

Dysnatremie - wprowadzenie

- Sód jest jonem głównie pozakomórkowym odpowiadającym wraz z chlorkami i wodorowęglanami za 86% molalności tej przestrzeni wodnej

- Pomimo bardzo zmiennej podaży Na i wody stężenie sodu w surowicy pozostaje w bardzo wąskich granicach 135-145 mmol/l

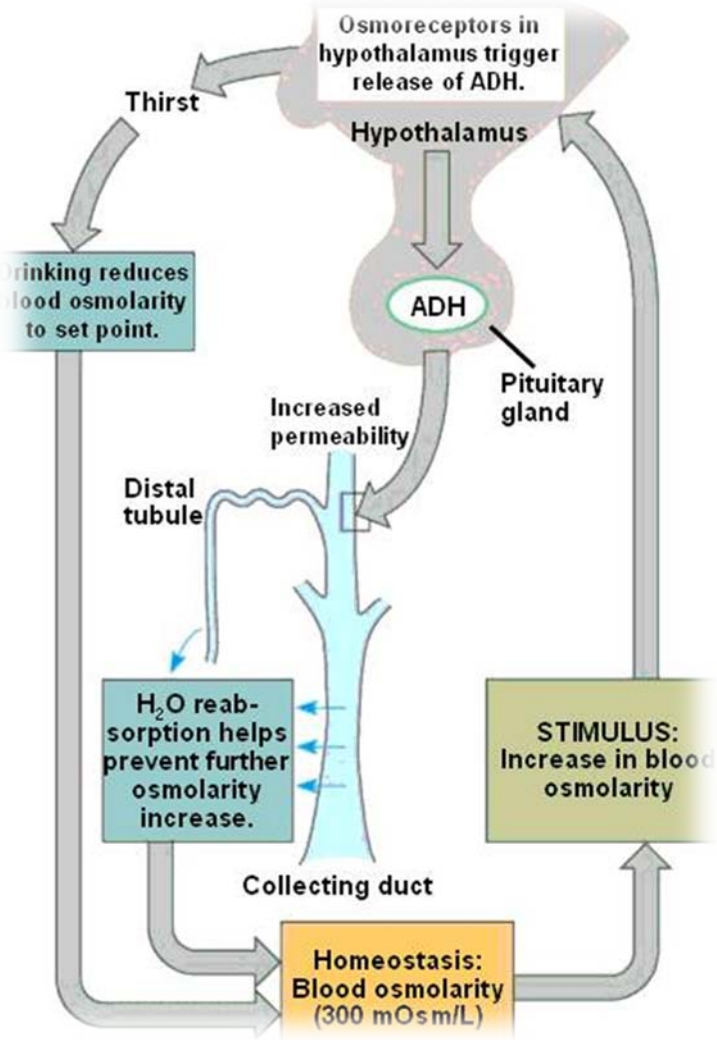
- Dysnatremie należą do najczęstszych zaburzeń elektrolitowych - występują u 6-22% chorych hospitalizowanych (oddziały IOM, chirurgiczne, neurologiczne, internistyczne, onkologiczne). Dysnatremie są często jatrogenne

- Łagodne zaburzenia najczęściej nie są rozpoznawane

Dysnatremie – uwagi ogólne

- Tylko w około 20% przypadków dysnatremii występują nasilone objawy kliniczne ale dyskretne zaburzenia zachowania prawdopodobnie dotyczą większości chorych zwłaszcza starszych
- Objawy są niecharakterystyczne (i podobne przy obu rodzajach zaburzeń)
- Większość lekarzy obawia się leczenia zaburzeń natremii (wyniki ankiet)
- Niewystarczające wyrównanie, nadmierne wyrównanie i/lub zbyt szybkie wyrównywanie zaburzeń grozi wystąpieniem groźnych powikłań neurologicznych a nawet śmiercią

Regulacja objętości płynów ustrojowych



- Wydzielanie ADH
- Regulacja pragnienia
- Układ RAA
- Układ współczulny
- Peptydy natriuretyczne

Hiponatremia

Patogeneza (w ogólnej populacji)

- Nadmierna utrata sodu (z moczem, przez przewód pokarmowy, z potem)
- Niedostateczna podaż sodu
- Przyjmowanie płynów ubogich w sód w nadmiarze
- Retencja wody

Hiponatremia

Patogeneza (specyfika chorób z zakresu hematologii i onkologii)

- Pseudohiponatremia (paraproteinemie)
- Spadek objętości krwi krążącej (nudności, wymioty, odsysanie treści żołądkowej, utrata krwi)
- Spadek efektywnej objętości krwi krążącej (niewydolność serca, marskość wątroby, wodobrzusze, hipoalbuminemia)
- Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
- Zespół nerkowej utraty sodu (cisplatyna)

Shirali AC, Onco-Nephrology Curriculum, chapter 5, 2016

Hiponatremia – definicja i podział

Niezwykle ważny bo determinuje postępowanie!

- **Hiponatremia** to stężenie sodu w surowicy poniżej 135 mmol/l

  – ŁAGODNA - stężenie sodu 130-135 mmol/l
  – UMIARKOWANA – **125-129 mmol/l**
  – CIĘŻKA – < 125 mmol/l

  – OSTRA - < 48 h
  – PRZEWLEKŁA – > 48 h

  – OBJAWOWA i BEZOBJAWOWA

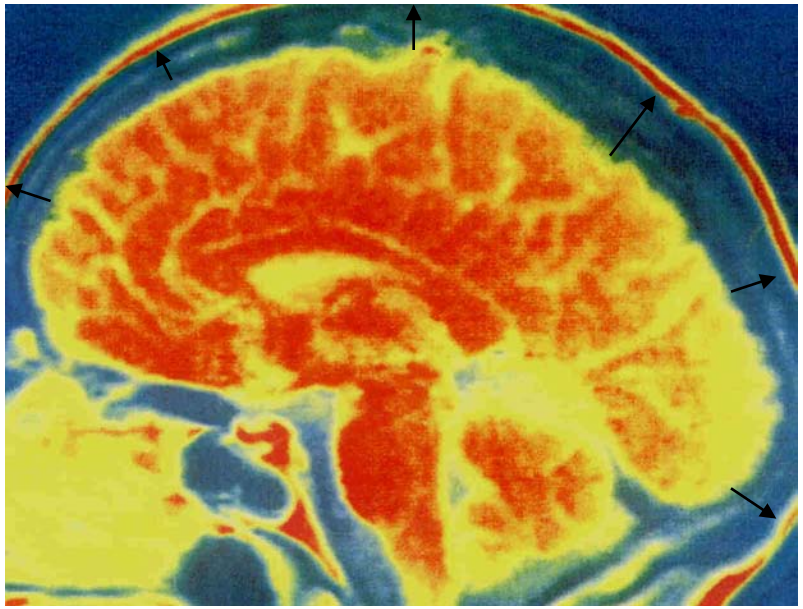
Liczne badania doświadczalne wykazały, że czas adaptacji mózgowia do zmian natremii wynosi maks. 48 godzin

Hiponatremia – podział wg stanu nawodnienia ustroju

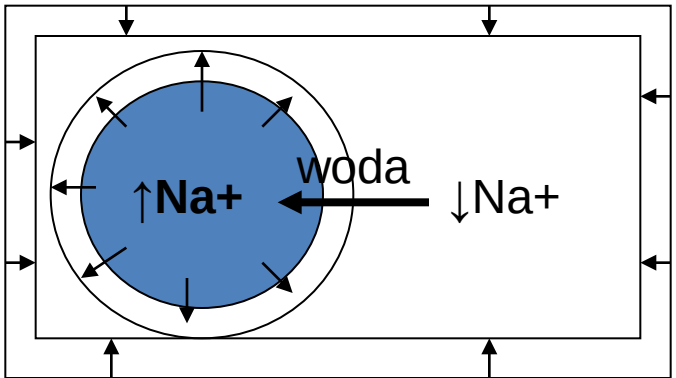
- ***Z ODWODNIENIEM***
  - utrata wody i chlorku sodu drogami pozanerkowymi (natriuria <30 mmol/l)
  - utrata wody i chlorku sodu drogą nerek (natriuria >30 mmol/l)
- ***Z NORMOWOLEMIĄ***
  - **zespół SIADH**, ch. Addisona, leki, hipotyreoza
- ***Z PRZEWODNIENIEM***
  - z rozcieńczenia (niewydolność nerek – natriuria >30 mmol/l)
  - z rozcieńczenia (niewydolność wątroby, serca, zespół nerczycowy – natriuria <30 mmol/l)
- ***IDIOPATYCZNA***

Hiponatremia – patofizjologia, objawy kliniczne

- Objawy
- w postaci łagodnej brak
- w umiarkowanej i ciężkiej - są wynikiem **obrzęku mózgu**
- są niespecyficzne (!)



- Obrzęk mózgu jest szczególnie groźny <u>u dzieci i kobiet w okresie przedmenopauzalnym</u>



Hiponatremia przewlekła

- Często brak jest objawów jeśli zaburzenie powstaje powoli (>48 godzin)
  - Spowodowane to jest wydalaniem przez komórki mózgowe do przestrzeni pozakomórkowej w pierwszej kolejności sodu, chlorków i potasu a w następnej organicznych związków osmotycznie czynnych (tauryna, mioinozytol, glutamina, etc)

Osmotyczny zespół demielinizacyjny

- **Następstwo zbyt szybkiego przyrastania natremii**
- Duże zagrożenie przy przewlekłej hiponatremii, gdy Na <120 mmol/l

Objawy:

- tetraplegia wiotka
- objawy rzekomoopuszkowe
- zaburzenia zachowania, śpiączka
- porażenie mięśni oddechowych

Czynniki ryzyka:

- skrajnie ciężka hiponatremia (≤105 mmol//)
- współistniejąca hipokaliemia
- alkoholizm
- niedożywienie
- płeć żeńska
- zaawansowana choroba wątroby

Zasady korygowania hiponatremii

W każdej sytuacji:

- Kontynuacja leczenia – przyrost natremii 0,5-1 mmol/l/h
- Nie przekraczać przyrostu natremii o 10 mmol/l w ciągu każdych 24 godzin leczenia!
- Docelowe stężenie sodu 130 mmol/l.
- Regularna kontrola stężenia sodu w surowicy krwi (nawet co godzinę).

Hiponatremia euwolemiczna – postać częsta w chorobach nowotworowych

SIADH (Syndrome of Inapropriate ADH secretion)

Zespół nieadekwatnego wydzielania ADH

- upośledzone wydalanie wolnej wody
- normowolemia
- pomimo niskiej osmolalności ECF < 270 mOsm/l mocz nie ulega rozcieńczeniu (U_{Na}>20 mmol/l), osmolalność moczu < 100 mOsm/l

Przyczyny:

- Nowotwory wydzielające ADH (np. rak płuca drobnokomórkowy, trzustki, OUN)
- Inne choroby płuc (ziarniniakowe)
- Inne choroby OUN (urazy, zapalenia mózgu i opon)
- Polekowe (w tym leki stosowane w chemioterapii: cyklofosfamid, cisplatyna/karboplatyna, winkrystyna, winblastyna)
- Idiopatyczna np. u osób w podeszłym wieku

Shirali AC, Onco-Nephrology Curriculum, chapter 5, 2016

SIADH

Postępowanie:

- Leczenie choroby podstawowej
- Ograniczenie podaży wody do 1 litra /24 h
- Zwiększenie podaży NaCl w diecie
- W wybranych przypadkach zastosowanie 3% NaCl, suplementacja NaCl po z diuretykami pętlowymi w małych dawkach.
- Waptany (?): niepeptydowi antagoniści receptora V_2 (dla wazopresyny np. liksiwaptan, tolwaptan)

Waptany

- są niepeptydowymi antagonistami wazopresyny
- blokują receptory wazopresyny (V_{1A}, V_{1B} i V_2) znajdujące się w mózgu, układzie sercowo-naczyniowym i nerkach, w nerkach pobudzają akwarezę (nazywane są dlatego akwaretykami)
- Podział waptanów na podstawie działania na typ receptora
  - niewybiórcze (V_{1A}/V_2)
    - **koniwaptan**
  - V_{1A} wybiórcze (V_1RA)
    - **relkowaptan**
  - V_{1B} wybiórcze (V_3RA)
    - **neliwaptan**
  - V_2 wybiórcze ($V_{2R}A$)
    - **liksiwaptan**
    - **mozawaptan**
    - **satawaptan**
    - **tolwaptan***

* rejestracja w UE

Hipernatremia

- występuje u 1-3% chorych hospitalizowanych (ze wszystkich przyczyn)
- zaburzenie spotykane w chorobach nowotworowych znacznie rzadziej niż hiponatremia, najczęściej wynika z ciężkiego stanu chorego, największe ryzyko wystąpienia u chorych nieprzytomnych
- spotykana też (rzadko)po chemioterapeutykach (najczęściej bendamustyna, temozolomid i pemetreksed)

Hipernatremia: podział

HIPERNATREMIA

HIPOWOLEMICZNA
ODWODNIENIE HIPERTONICZNE

- Diuretyki osmotyczne i pętlowe
- Po usunięciu przeszkody z dróg moczowych
- Biegunki osmotyczne
- Oparzenia
- Pocenie

IZOWOLEMICZNA

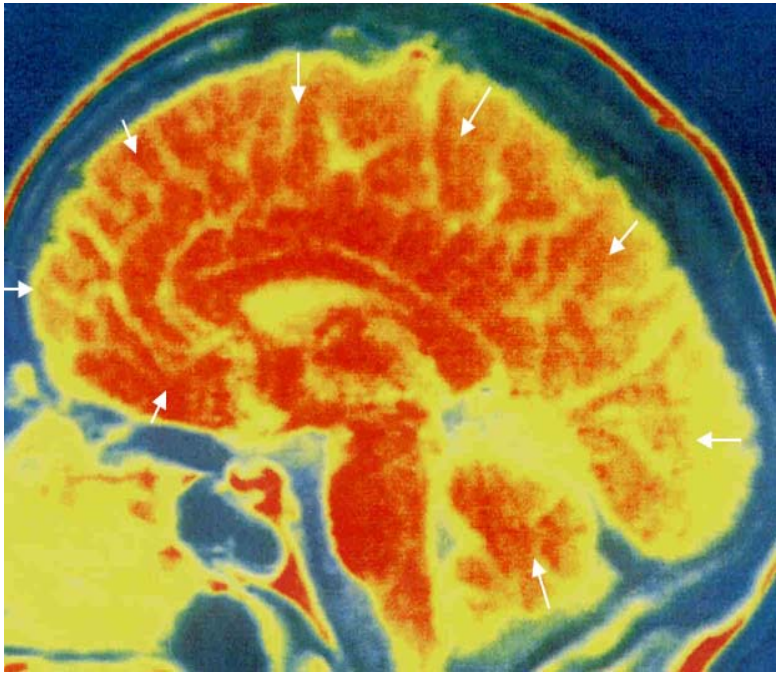
- Moczówka prosta centralna
- Moczówka prosta nerkowa
- Rabdomioliza, **zespół lizy guza**
- Utrata wody przez skórę (wysiłek fiz., gorączka)

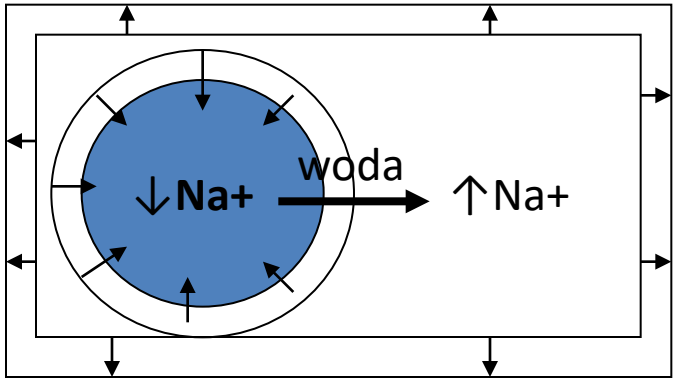
HIPERWOLEMICZNA

- Nadmiar sodu
- Z. Conna
- Z. Cushinga

Hipernatremia - objawy

- Zaczerwienienie skóry, gorączka
- OBJAWY zależą od **odwodnienia komórek OUN**
  - Pobudzenie, niepokój ruchowy, halucynacje, drgawki, śpiączka, porażenie ośrodka oddechowego
  - Krwawienia do OUN
  - Leczenie polega na uzupełnianiu obliczonych niedoborów wolnej wody za pomocą płynów hipoosmolarnych





- Zaburzenia gospodarki potasowej

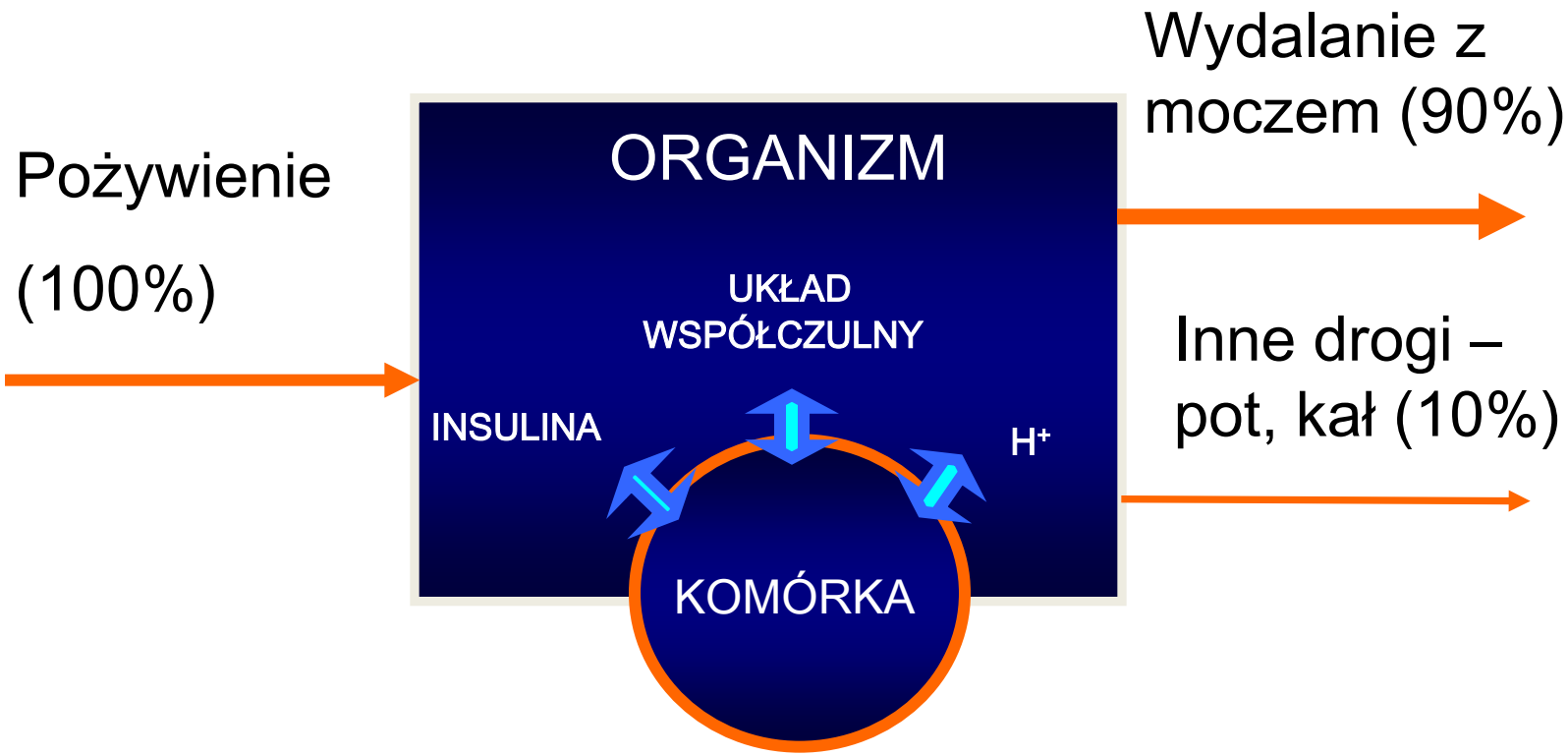
  - hiperkaliemia
  - hipokaliemia

Gospodarka potasowa

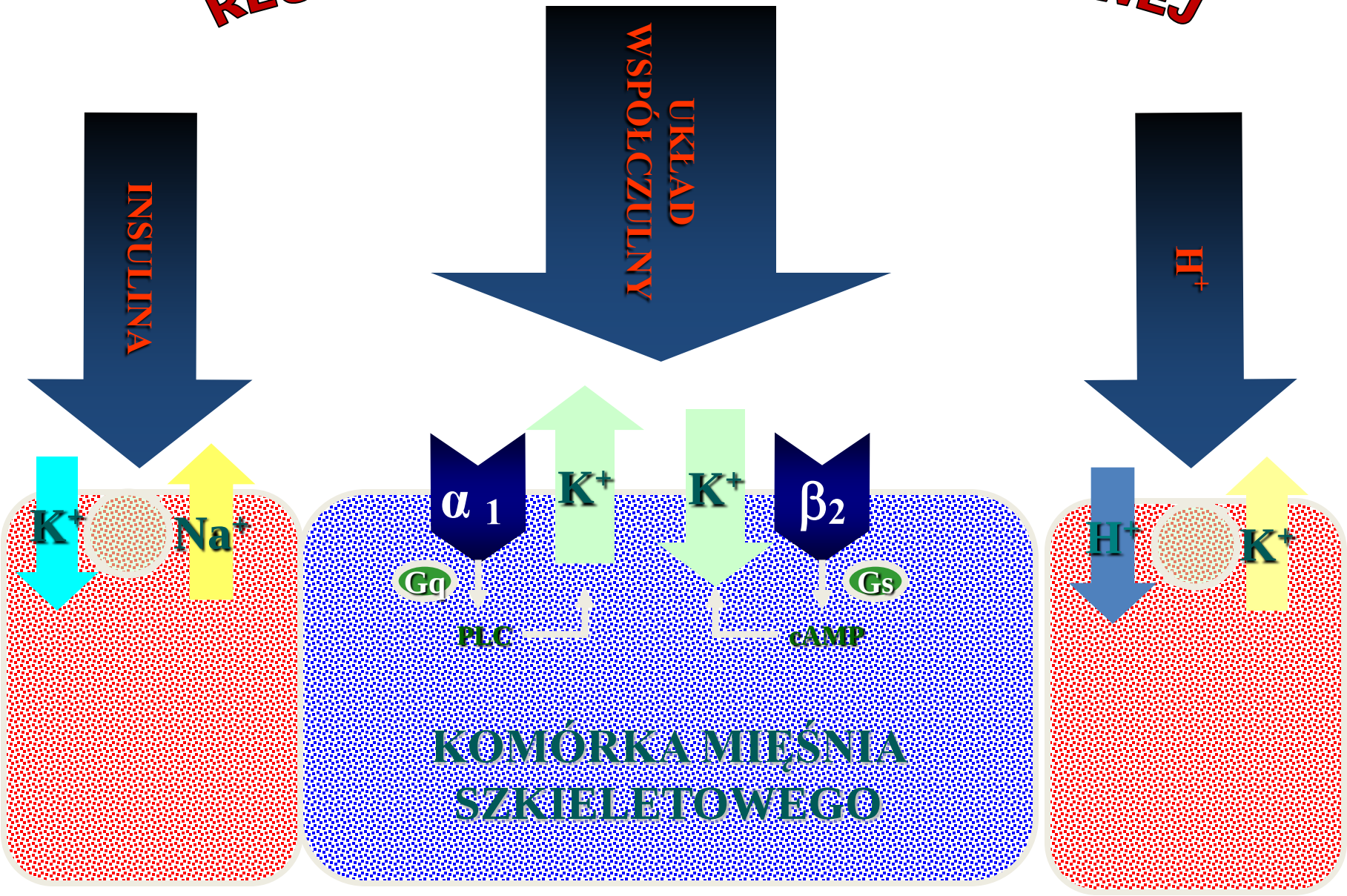
- Około 98% jonów potasowych znajduje się wewnątrz komórek
- Pomiar stężenia potasu w surowicy nie odzwierciedla zasobów ustrojowych
- Zaburzenia często długo pozostają niedostrzeżone
- Zaburzenia metabolizmu potasu są przyczyną zaburzeń rytmu **serca i zgonu**
- Najczęstszą przyczyną zaburzeń gospodarki potasowej są leki stosowane w chorobach **serca**

Fizjologiczna regulacja gospodarki potasowej

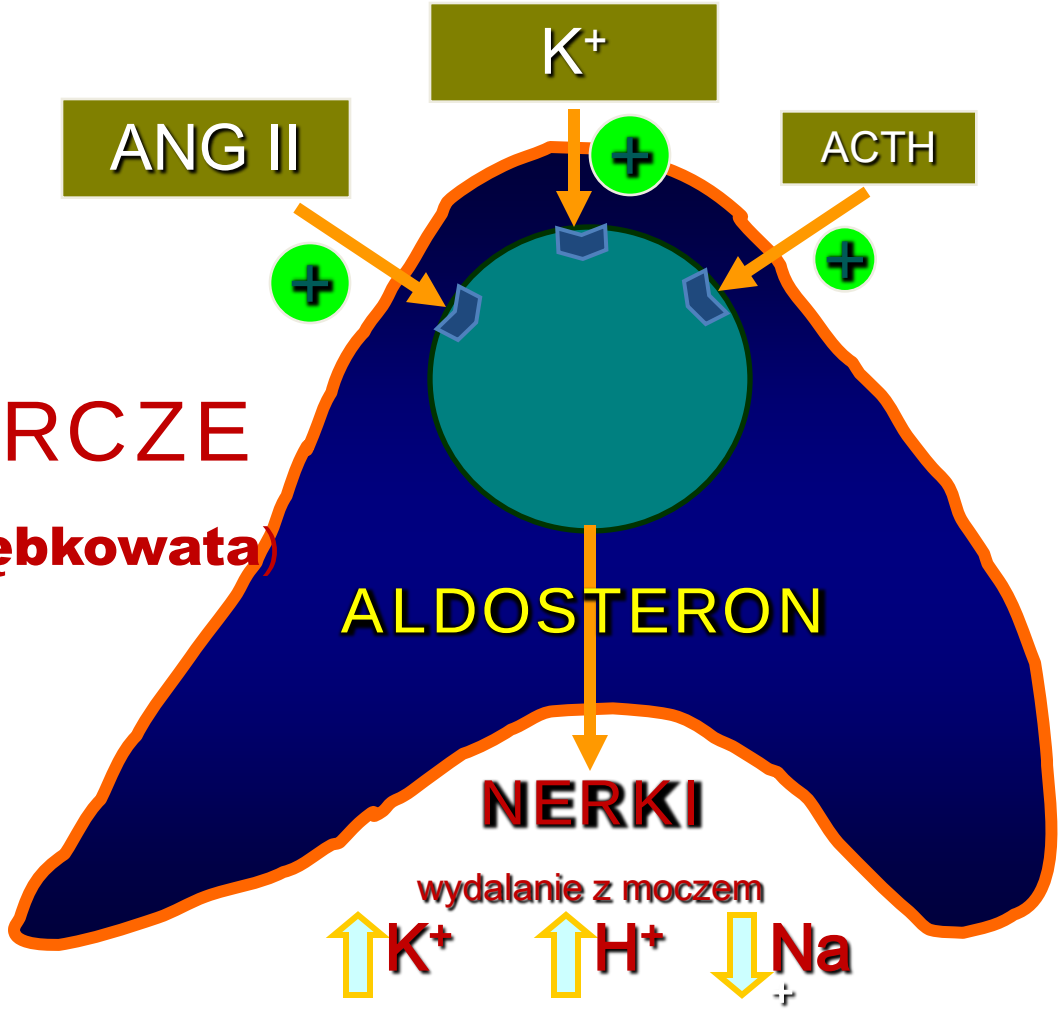
RÓWNOWAGA ZEWNĘTRZNA I WEWNĘTRZNA



REGULACJA GOSPODARKI POTASOWEJ



Wpływ układu renina-angiotensyna-aldosteron na gospodarkę potasową



Cechy nerkowego metabolizmu jonów potasowych

- Nerki bardzo sprawnie wydalają nawet znaczne ilości jonów potasowych ale tylko wtedy gdy ich czynność nie jest upośledzona
- Nerki mają niewielką zdolność do utrzymywania jonów potasowych w organizmie (niedobory są rekompensowane uwalnianiem potasu z rozpadających się komórek)
- Regulacja wydalania potasu przez nerki jest zależna od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron

Hiperkaliemia – przyczyny

- **Hiperkaliemia jest przyczyną zgonów około 1,9-5% chorych hospitalizowanych**

- **Najczęstsze przyczyny:**
  - **Niewydolność nerek**
  - **Hiperglikemia**
  - **Kwasica**
  - **Jatrogenne** →

Leki będące częstą przyczyną hiperkaliemii

- **inhibitory konwertazy**
- **Betaadrenolityki**
- **Spironolakton**
- **Preparaty potasu**
- **Heparyny (LMWH)**
- **NLPZ**
- **Trimetoprym**
- **Przetoczenia krwi**
- **Cytostatyki (rozpad komórek)**

Trzy podstawowe mechanizmy działania leków stosowanych w „ostrej” hiperkaliemii

1. **Przeciwdziałanie toksycznemu wpływowi potasu na mięsień sercowy** (jony wapnia)
2. **Zwiększenie wydalania potasu z organizmu** (diuretyki, żywice)
3. **Wymuszanie przechodzenia potasu do wnętrza komórki** (glukoza z insuliną, wodorowęglan sodu, betamimetyki)

Prawidłowe zasady postępowania w „ostrej” hiperkaliemii

- KROK 1
  jeśli K^+ > 6,5 mmol/l lub zmiany w EKG to stałe monitorowanie EKG
- KROK 2
  - 10 ml 10% chlorku lub glukonianu wapnia dożylnie
- KROK 3
  - glukoza 20-40% z insuliną iv (3g/1j.)
  - wziewnie betamimetyk
  - 20-40 mmol wodorowęglanu sodowego (?)
- KROK 4
  - żywica jonowymienna (Resonium)
  - diuretyk pętlowy i.v.
- KROK 5
  - hemodializa

Zawsze najpierw odstawić leki będące przyczyną hiperkaliemii !

Przewlekła hiperkaliemia - leczenie

- Występuje rzadko
- Należy wykluczyć przyczyny jatrogenne (IKA, BB)
- Najczęstsza przyczyna to niedoczynność kory nadnerczy lub hipoaldosteronizm -> DIAGNOSTYKA ENDOKRYNOLOGICZNA
- **Leczenie**

– Podawanie syntetycznych mineralokortykoidów (mała dawka fludrokortyzonu
– Betamimetyki – wziewne lub doustne (bambuterol)
– Żywice jonowymienne (Resonium)

Hipokaliemia

- **Występuje u 20% hospitalizowanych pacjentów**
- Hipokaliemię obserwuje się u 10-40% leczonych diuretykami tiazydowymi
- **Hipokaliemia na ogół przebiega bezobjawowo** ale nawet umiarkowana hipokaliemia zwiększa ryzyko nagłego zgonu z przyczyn krążeniowych (zaburzenia rytmu)
- O rozpoznaniu decyduje najczęściej przypadkowo wykonane badanie stężenia potasu w surowicy
- Drugie co do częstości po hiponatremii zaburzenie gospodarki sodowo-potasowej w chorobach nowotworowych

Hipokaliemia - specyfika chorób z zakresu hematologii i onkologii

- pseudohipokaliemia (klonalna leukocytoza w białaczkach)
- redystrybucja do komórek (kryza blastyczna w białaczkach)
- niedobór potasu w diecie (dysfagia spowodowana nowotworem, działanie leków)
- utrata drogami pozanerkowymi (VIP-oma, gruczolaki przewodu pokarmowego)
- utrata drogą nerek (lizozymuria, zespół Fanconiego w szpiczaku, ektopowe wytwarzanie ADH)

Shirali AC, Onco-Nephrology Curriculum, chapter 5, 2016

Najczęstsze przyczyny hipokaliemii (w ogólnej populacji)

1. **Leki** !!!
   - diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne i pętlowe
   - betamimetyki (standardowa dawka wziewna obniża stężenie K^+ o 0,2-0,4 mmol/l przez 1-4 godzin)
   - teofilina
   - insulina
   - leki przeczyszczające
   - mineralo- i glukokortykoidy
2. **Mała podaż w diecie (u osób starszych)**
3. **Przemieszczenie do wnętrza komórek**
   - zasadowica metaboliczna

Hipokaliemia - objawy

- zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca
- znacznego osłabienie mięśni i odruchów ścięgnistych, rabdomioliza
- nudności, wymioty, brak łaknienia, niedrożność porażenna jelit,
- osłabienie mięśni oddechowych, prowadzące do utrudnienia oddychania
- zaburzenia psychiczne
- upośledzenie zagęszczania moczu prowadzące do wielomoczu

Leczenie hipokaliemii

- Uzupełnianie doustne jest bezpieczne (jeśli nerki są wydolne)
  - dieta bogata w owoce, warzywa
  - doustne preparaty potasu:

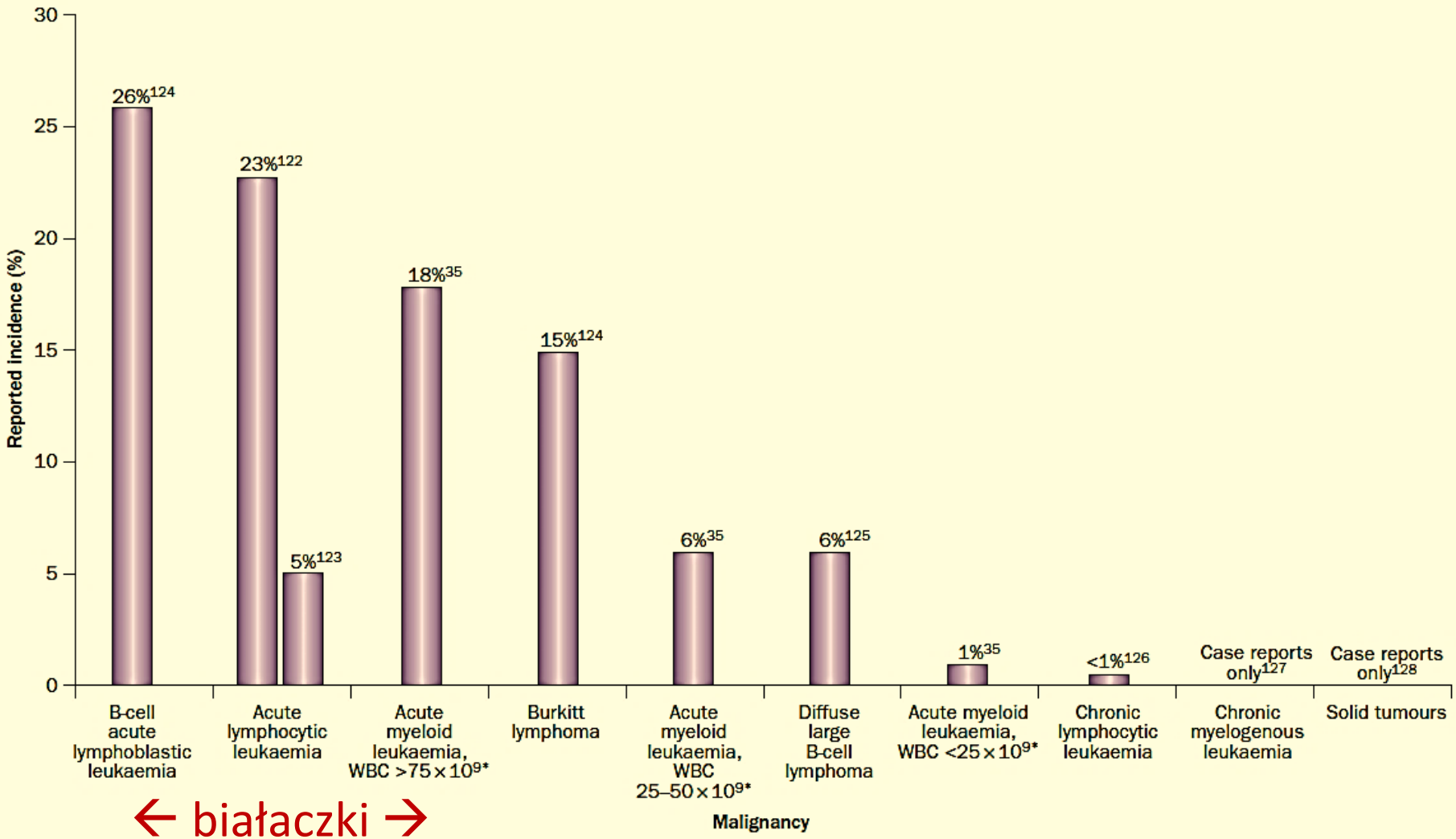
    Kalipoz, Kalium effervescens, Kaldyum

  - duże dawki związków potasu drażnią przewód pokarmowy (wymioty – utrata potasu, owrzodzenia)
- Podawanie dożylne – bardzo bolesne, w sytuacjach nagłych cewnik do żyły centralnej
- Diuretyki oszczędzające potas (spironolakton, eplerenon)
  - objawy niepożądane (np. ginekomastia po spironolaktonie)
  - duże ryzyko hiperkaliemii

Podsumowanie

- Zaburzenia elektrolitowe w chorobach hematologicznych spotykane są często:
  - najczęstsze (i najgroźniejsze) dyselektrolitemie to hiponatremia (ryzyko obrzęku mózgu) i hipokaliemia (zaburzenia rytmu serca)
  - są następstwem samej choroby, jej powikłań, ogólnego stanu chorego a także leczenia
- Zasady leczenia zaburzeń gospodarski sodowo-potasowej i wodnej w chorobach nowotworowych nie różnią się od innych dziedzin medycyny poza przyczynami jatrogennymi wymagającymi przede wszystkim korekty leczenie, które spowodowało zaburzenie

Występowanie zespołu lizy guza w nowotworach układu krwiotwórczego



← białaczki →

Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21: 18–26