

个 案

食管癌致高钙危象 1 例并文献复习

段辉¹ 周坤² 方志成¹ 杨贤义^{1*}十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) ¹ 急诊医学科; ² 内分泌血管外科, 湖北十堰 442000

关键词 高钙危象; 食管癌; 恶性体液性高钙血症; 溶骨性高钙血症

中图分类号 R735.1 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20230219

高钙危象是一种极少见的,累及多系统导致代谢紊乱的内分泌急症,一般指血钙浓度 ≥ 3.75 mmol/L,病死率高达 60%^[1],需紧急抢救。其主要表现为胃肠道及神经系统症状、心律失常等。约 90% 高钙危象与恶性肿瘤和原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)有关^[2]。以高钙危象为首表现的食管癌临床报道较少,且以恶性体液性高钙血症(humoral hypercalcemia of malignancy, HHM)为主。本文报道 1 例以高钙危象为首表现的食管癌患者诊治经过并复习相关文献,以探讨食管癌继发高钙危象的机制。

患者男,54 岁,因“纳差乏力 1 月余”于 2020 年 12 月 6 日入院,入院前 1 个月无明显诱因出现纳差、乏力,无发热,无头晕头痛,无胸骨、肋骨及关节疼痛,无腹痛腹泻,无吞咽困难,未予特殊诊治。既往有长期饮酒史(30 余年,150 g/d),否认特殊用药史(维生素 A、维生素 D、钙片),否认长期大量饮用牛奶,否认肾脏病史和家族相关遗传疾病史。入院查体:T 36.5℃,P 64 次/min,R 12 次/min,BP 158/78 mmHg。神志清楚,面色晦暗,甲状腺未及肿大,胸骨无压痛,双侧肩胛区轻压痛。心、肺、腹及神经系统查体无异常。入院后实验室检查:血液分析提示血红蛋白 109 g/L;肾功能:尿素 18.09 mmol/L,肌酐 179.2 μ mol/L;尿酸 858.6 μ mol/L;电解质:血钙 4.59 mmol/L(正常参考值范围 2.11 ~ 2.52 mmol/L),其它电解质及肝功能、凝血功能均正常。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)8.42 pg/mL(正常参考值范围 7 ~ 57 pg/mL)、24 h 尿钙排泄率 20.66 mmol/24 h(正常参考值范围 2.5 ~ 7.5 mmol/24 h);甲状腺功能、磷水平、1-25 二羟维生素 D₃、甲状旁腺 CT 均未见明显异常。患者 PTH 未见明显升高,甲状旁腺 CT 无占位性病变,排除 PHPT,血钙异

常升高原因应优先考虑恶性肿瘤所致,多发性骨髓瘤、淋巴瘤等不能排除。遂完善骨髓穿刺活检,结果显示骨髓增生活跃,见图 1。尿本周蛋白、尿蛋白免疫固定电泳、自身抗体谱、Ig-M、Ig-G、Ig-A、补体 C₃、补体 C₄ 等结果均正常,不支持上述诊断。同时给予碱化尿液、水化、呋塞米利尿、密盖息等降钙对症处理,动态复查血钙仍持续偏高,见图 2。

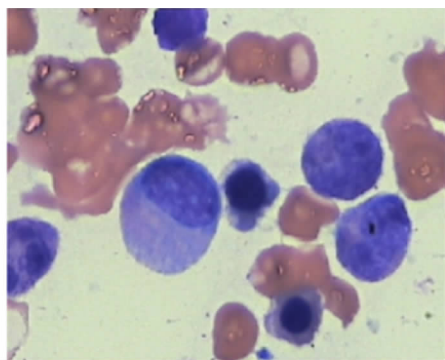
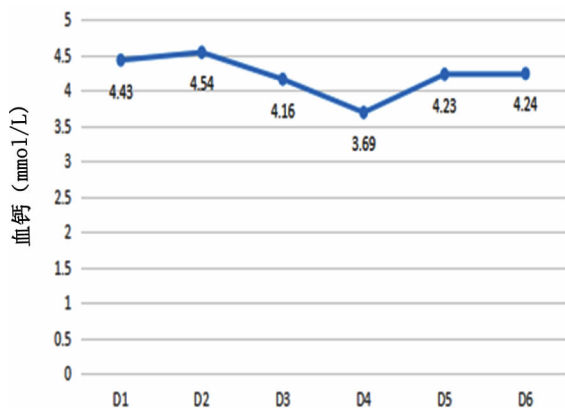
图 1 骨髓活检 瑞氏染色($\times 1000$)

图 2 患者住院期间血钙水平

其他引起高钙血症的常见实体肿瘤如肺癌等需要排查。完善胸部 CT 提示食管中下段壁不规则增厚,肝胃间隙淋巴结增大,胸廓多发骨质病变。颅脑

* 通信作者:杨贤义, E-mail: hbsyxy@163.com, 湖北省十堰市人民南路 32 号

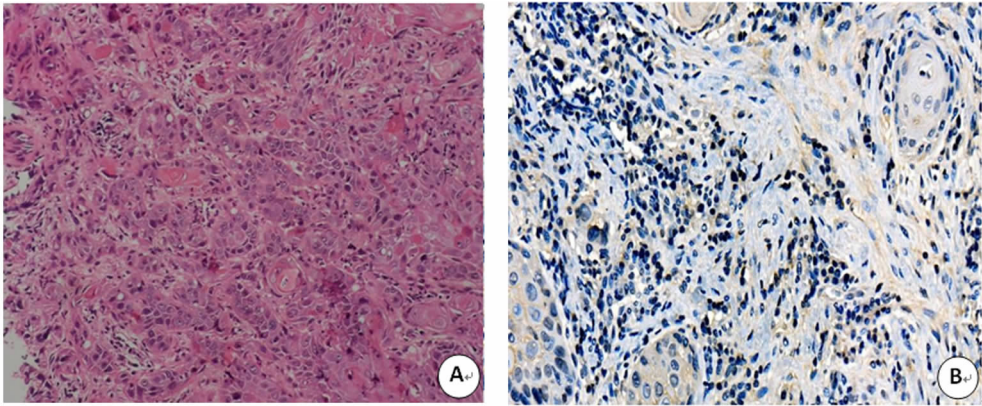
CT 示颅骨骨质改变。全腹部 CT 示腹腔内及腹膜后(肾门区)淋巴结增大,腰骶椎及骨盆多发骨质病变。同时行肿瘤标志物检查示 CA125 78.4U/mL(正常参考值范围 0~35 U/mL),甲胎蛋白、癌胚抗原、CA19-9、CA153 正常。患者无肺癌的影像学证据,无吞咽困难、消瘦、声音嘶哑等食管癌相关表现,但食管中下壁增厚伴腹腔多发淋巴结肿大,需高度警惕食管癌。完善胃镜+病理检查示食管中分化鳞状细胞癌,见图 3A;对食管癌组织切片行免疫组化检查示抗甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein,PTHrP)抗体阳性,见图 3B。行 PET-CT 示:食管恶性肿瘤并纵膈、腹腔淋巴结转移,全身骨骼广泛骨质破坏代谢性异常增高,考虑恶性肿瘤骨转移可能性大,见图 4。请肿瘤科及胸外科评估认为患者食管癌已全身多发骨质转移,合并肾衰竭,已失去放化疗及手术最佳时机,沟通后患者要求出院,随访至出院后 15 d 患者死亡。

讨论

当从骨和肠道吸收进入细胞外基质的钙超过肾

脏排出的速率时会发生高钙血症^[3],血钙浓度 ≥ 3.75 mmol/L 时定义为高钙危象,它是一种临床急症。典型症状表现相对较少。导致高钙危象的原因多且复杂,PHPT 和恶性肿瘤(其中包括实体肿瘤和多发性骨髓瘤及淋巴瘤)是最常见病因^[4]。其他还包括三发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺毒症、肾脏疾病、肉芽肿性疾病、肾上腺皮质功能减退症、家族性低尿钙性高钙血症、长期制动、药物(维生素 A、维生素 D^[5]、噻嗪类利尿剂、锂)、乳碱综合征等^[6]。该患者 PTH 未见明显升高,排除了 PHPT 的可能性,高钙危象、贫血、肾损伤及全身多发骨质改变,临床上最常见于多发性骨髓瘤,但尿本周蛋白、尿蛋白电泳及骨髓穿刺活检筛查阴性不支持该诊断。患者无典型临床表现,反复追问病史无明显服药史及家族史,甲状腺功能、自身抗体谱、1-25 二羟维生素 D₃ 等均未见明显异常,诊断一度陷入僵局。结合胸部 CT 食管壁不规则增厚,进一步完善胃镜及病理检查明确患者为食管鳞状细胞癌导致的高钙危象。

文献报道恶性肿瘤高钙血症发生率约 5%~30%^[7],最常见的是乳腺癌、肺癌和多发性骨髓



注:A)HE 染色×200;B)PTHrP 免疫组化×200;苏木素染细胞核为蓝色,DAB 显出阳性表达为棕黄色

图3 食管病理组织标本

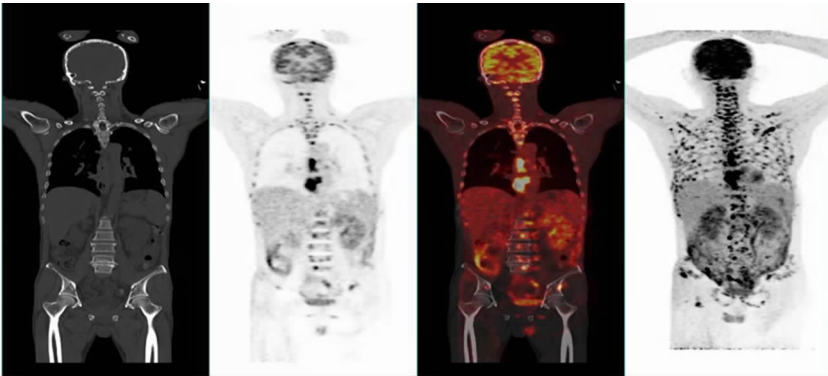


图4 PET-CT

瘤^[8]。但在食管癌中也可观察到,其发生率约 21%^[9]。实体肿瘤出现恶性高钙血症是预后不良的征象,近 50% 的患者在 30d 内死亡^[10]。恶性肿瘤导致高钙血症的机制主要为以下 3 种:①最常见(80%)是 HHM,PTHrP 在癌细胞中的过度产生和释放以及抗 PTHrP 抗体染色阳性是 HHM 的特征。可促进破骨细胞的骨吸收以及肾小管对钙重吸收^[11]。②其次(20%)是肿瘤转移侵犯骨骼导致的溶骨性高钙血症(local osteolytic hypercalcemia, LOH),常见于多发性骨髓瘤、乳腺癌和淋巴瘤^[12]。③异位 PTH 分泌及 1,25 二羟维生素 D₃ 异常升高临床罕见(不足 1%)^[13]。检索“PubMed、万方、知网、维普”等数据库,关于食管癌高钙血症的文献仅有 10 余篇,且大部分均为个案报道。从文献回顾来看,食管癌骨转移导致溶骨性高钙血症少见。据报道,在尸检序列中这一比例为 6%~10%,在临床序列中这一比例为 2%~5%^[14,15,16]。在对 177 例食管癌患者的研究中^[17],骨痛被认为是一种重要的症状,然而,没有关于骨转移的具体证据。Tachimori 等^[18]发现,382 例食管癌患者中,49 例发生高钙血症,其中有 13 例发现骨转移,其余 36 例行 PTHrP 免疫组化均为阳性。该患者以纳差乏力为主要症状,整个病程并未表现出吞咽困难等食管癌典型临床表现,且肿瘤标志物仅 CA125 升高,并非食管鳞癌特异性肿瘤标志物,使早期诊断复杂化,后经查阅文献并及时完善相关检查明确诊断为食管鳞状细胞癌,结合食管肿瘤细胞抗 PTHrP 抗体阳性及 PET-CT 结果,明确此患者高钙危象为 HHM 和 LOH 两种机制共同导致。虽然食管癌发生高钙血症之前已有相关病例报道,但以高钙危象为首发表现且经证实 HHM 和 LOH 两种机制共同参与者国内外尚未见相关报道。

治疗高钙危象的主要措施有水化、利尿、抑制骨吸收、糖皮质激素、血液透析等,主要目的是通过静脉补液来促进尿钙的排泄和改善肾功能。HHM 和 LOH 都有刺激破骨细胞的作用,恶性肿瘤性高钙血症可给予破骨细胞抑制剂^[19]。最有效的方法是识别和治疗潜在的疾病,对于恶性肿瘤性高钙血症的治疗尽可能针对原发肿瘤,仅给予降钙处理对远期预后无明显影响。该患者全身多发骨质破坏呈对称性,HHM 是主要机制,假如能证实 LOH 未参与,积极的手术治疗应首先考虑。

对于不明原因高钙危象要考虑到恶性肿瘤可能。以高钙危象为首发表现的食管癌临床罕见。HHM 及 LOH 两种机制均可参与高钙血症的发生和

进展,临床上应予以鉴别,避免笼统地归因为恶性肿瘤转移,造成部分患者贻误手术时机。

参考文献

- 1 樊海悦,田文青,周波.原发性甲状旁腺功能亢进症定位诊断[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(2):215-219.
- 2 李剑,高清歌,徐立,等.以高钙血症及纵隔淋巴结肿大为表现的结节病一例报道[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(2):157-160.
- 3 Ralston SH, Coleman R, Fraser WD, et al. Medical management of hypercalcemia [J]. Calcif Tissue Int, 2004, 74(1):1-11.
- 4 胡振,冷斌,张新超.以高钙血症为首发表现的高龄老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤 4 例临床分析[J].内科急危重症杂志,2017,23(3):226-229.
- 5 董坤,余学锋.维生素 D 抵抗与代谢性骨病[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):265-267.
- 6 Turner JJO. Hypercalcaemia—presentation and management [J]. Clin Med (Lond), 2017, 17(3):270-273.
- 7 Lumachi F, Brunello A, Roma A, et al. Cancer-induced hypercalcemia [J]. Anticancer Res, 2009, 29(5):1551-1555.
- 8 Fallah-Rad N, Morton AR. Managing hypercalcaemia and hypocalcaemia in cancer patients [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2013, 7(3):265-271.
- 9 Watanabe HA, Matsushita H, Matsui H, et al. Esophageal carcinoma with high serum parathyroid hormone-related protein (PTHrP) level [J]. J Gastroenterol, 1999, 34(4):510-515.
- 10 Arif H, Beg M, Zahid S, et al. Refractory hypercalcemia in squamous cell carcinoma of the esophagus—a case report and review of literature [J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(4):939-942.
- 11 Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(6):339-346.
- 12 Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options [J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11(1):1779-1788.
- 13 Donovan PJ, Sundac L, Pretorius CJ, et al. Calcitriol-mediated hypercalcemia: causes and course in 101 patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(10):4023-4029.
- 14 Kelsen DP, Bains M, Hilaris B, et al. Combination chemotherapy of esophageal carcinoma using cisplatin, vindesine, and bleomycin [J]. Cancer, 1982, 49(6):1174-1177.
- 15 Shewchuk SM, Meneses BO, Lerma LB, et al. Femoral and skull metastasis with hypercalcemia: occurrence with esophageal carcinoma without dysphagia [J]. Arch Intern Med, 1982, 142(12):2207-2209.
- 16 Woodard BH, Shelburne JD, Vollmer RT, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the esophagus: a case report [J]. Hum Pathol, 1978, 9(3):352-354.
- 17 Just-Viera JO, Silva JE. Esophageal carcinoma. The value of staging in long-term survival [J]. Ann Thorac Surg, 1975, 19(6):688-697.
- 18 Tachimori Y, Watanabe H, Kato H, et al. Hypercalcemia in patients with esophageal carcinoma. The pathophysiologic role of parathyroid hormone-related protein [J]. Cancer, 1991, 68(12):2625-2629.
- 19 Harinck HI, Bijvoet OL, Plantingh AS, et al. Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonate and sodium chloride [J]. Am J Med, 1987, 82(6):1133-1142.

(2021-04-23 收稿 2022-06-08 修回)