

Hypercalciëmie bij een hiv-infectie

Hypercalcemia during a hiv infection

Mw. drs. A.M.C. van Montfort¹, mw. drs. C. van Doorn², mw. drs. G. van Twillert³

SAMENVATTING

In deze casus wordt een patiënt beschreven met een hypercalciëmie veroorzaakt door een *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie bij een hiv-infectie. In zeldzame gevallen is een hypercalciëmie het eerste verschijnsel van een *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Diagnostiek naar hiv is geïndiceerd bij een onverklaarde hypercalciëmie.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(4):120-122)

SUMMARY

We present a case of hypercalcemia, caused by *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in an HIV-infected male patient. In rare cases hypercalcemia may be the first symptom of a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Diagnostic testing of HIV is indicated if unexplained hypercalcemia persists.

INLEIDING

Patiënten met een hypercalciëmie kunnen zich met uiteenlopende symptomen presenteren, zoals obstipatie, moeheid, depressieve klachten, polydipsie, polyurie en dehydratie. Er zijn veel mogelijke oorzaken van hypercalciëmie. Meer dan 90% wordt veroorzaakt door een primaire hyperparathyreoïdie of een maligniteit. Andere oorzaken zijn onder andere een vitamine D-intoxicatie, granulomateuze ziekten of zijn medicamenteus.¹

In dit casereport wordt een casus beschreven van een patiënt met een symptomatische hypercalciëmie ten gevolge van een *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PJP) bij een nieuw gediagnostiseerde hiv-infectie.

CASUS

Een 63-jarige man werd naar de polikliniek Interne Geneeskunde verwezen vanwege dyspnoe, verminderde eetlust en gewichtsverlies (6 kg in 6 weken tijd). Bij oriënterend laboratoriumonderzoek viel een hypercalciëmie op (gecorrigeerd calcium was 3,74 mmol/l), waarvoor opname volgde. De patiënt had geen andere symptomen, met name geen koorts.

Hij was recentelijk gestopt met roken en er was geen sprake van alcoholabusus. De voorgeschiedenis vermeldde COPD, waarvoor hij inhalatiemedicatie gebruikte. Ook had de patiënt een maagbandoperatie ondergaan.

Bij lichamelijk onderzoek was de patiënt dyspnoïsch en tachypnoïsch (ademhalingsfrequentie was 24/min), en er was sprake van een verlengd piepend expirium.

Het laboratoriumonderzoek liet, naast de hypercalciëmie, een acute nierinsufficiëntie zien (kreatinine van 275 µmol/l). De inflammatieparameters waren matig verhoogd: de BSE-waarde was 61 mm/u en het leukocytenaantal 13.9x 10⁹/l. Het parathyreoïdhormoon (1 pmol/l), fosfaat (2,1 mmol/l) en de vitamine D-status (58 nmol/l), waren niet afwijkend. De LDH-waarde was 225 U/l (zie Tabel 1 op pagina 121).

Het urineonderzoek liet 30% dysmorfie erythrocyten zien en de 24-uursurine een proteïnurie van 1,1 g/l. De X-thorax toonde een consolidatie van de linkeronderkwab. Echografie van de nieren was niet afwijkend.

De werkdiagnose was een acute nierinsufficiëntie, meest waarschijnlijk op basis van een hypercalciëmie, en een 'community-acquired' pneumonie met een exacerbatie van de COPD.

¹arts-assistent, afdeling Interne Geneeskunde, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk, ²geriater i.o., afdeling Interne Geneeskunde/Longgeneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, ³internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar.

Correspondentie graag richten aan: mw. A.M.C. van Montfort, MSc, arts-assistent, afdeling Interne Geneeskunde, Rode Kruis Ziekenhuis, Postbus 1074, 1940 EB, Beverwijk, e-mail: andrea.vanmontfort@gmail.com

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hiv, hypercalciëmie, PJP, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie.

Keywords: hiv, hypercalcemia, PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia.

TABEL 1. Laboratoriumuitslagen

Labwaarde	Bij opname	Bij ontslag	Normaal-waarde
BSE	61 mm/1h		3-8 mm/1h
Leukocyten	13,9 x 10 ⁹ /l		4,0-10,0 x 10 ⁹ /l
Hb	9,3 mmol/l		8,5-11,0 mmol/l
Gecorrigeerd calcium	3,74 mmol/l	2,64 mmol/l	2,10-2,50 mmol/l
Parathyroïd-hormoon (PTH)	1 pmol/l		1,0-9,0 pmol/l
Vitamine D (25OH)	58 nmol/l		50-180 nmol/l
Fosfaat	2,1 mmol/l		0,7-1,4 mmol/l
Kreatinine	323 mmol/l	176 mmol/l	16-110 mmol/l
Ureum	23,9 mmol/l	15,6 mmol/l	2-8 mmol/l
PSA	2,6 mg/l		<3,0 mg/l
LDH	225 U/l		135-225 U/l
Vrije lichte ketens serum	niet aantoonbaar		-
Totaal eiwit	76 g/l		60-82 g/l
Albumine	31 g/l		30-58 g/l
Imm-fixatie	M-proteïne niet aantoonbaar		-
IgG	13 g/l		7-16 g/l
IgA	8,6 g/l		0,7-4 g/l
IgM	0,77 g/l		0,4-2,3 g/l

Er werd gestart met antibiotica en inhalatiecorticosteroiden, maar de patiënt bleef dyspnoïsch. Ondanks behandeling middels ruim vocht, bisfosfonaten en het staken van de calciumname daalde het calciumgehalte erg traag. Omdat werd gedacht aan een onderliggende maligniteit werd een CT-thorax/abdomen verricht. Deze liet geen aanwijzingen zien voor een lymfoom of een solide tumor. Aanvullend bloedonderzoek toonde een normaal totaal eiwit (76 g/l) zonder monoklonaliteit of vrije lichte ketens, het IgA was verhoogd (8,6 g/l, zie Tabel 1). Aanvullend werd een beenmergpunctie verricht waarbij 20% plasmocytose werd gezien, bestaande uit met name lambda lichte ketens. Dit

werd beschouwd als reactief op een onbekende oorzaak.

Aangezien het aanvullende onderzoek geen verklaring gaf voor de hypercalciëmie, werd aan meer zeldzame oorzaken gedacht. Uiteindelijk werd een hiv-test afgenomen die positief bleek. De 'viral load' bedroeg 931.000 kopieën/ml, en het CD4-getal was 27/μl. Hierop werd de patiënt 3 weken na opname ontslagen en kreeg een poliklinische afspraak in een ziekenhuis elders, gericht op hiv-zorg. Twee dagen na ontslag presenteerde de patiënt zich daar poliklinisch met toegenomen dyspnoe en een hypoxemie (saturatie 92%, in het arteriële bloedgas een pO₂ van 44 mmHg). Er werd aanvullende beeldvorming verricht in de vorm van een PET-CT-scan en een X-thorax. Op de PET-CT-scan werd toegenomen opaciteit dan wel fijnvlekkige alveolaire tekening in de bovenkwabben gezien. Er was geen sprake van pathologisch vergrote of pathologische FDG-avide hilaire, mediastinale en/of axillaire lymfklieren. De X-thorax toonde minimale atelectase gelokaliseerd rechts basaal, conform de PET. De patiënt werd opgenomen en er werd een broncho-alveolaire lavage verricht, waarbij de PCR van *Pneumocystis jirovecii* positief bleek te zijn. De Ct-waarde bedroeg 26. Kweken op banale verwekkers, tuberculose-bacterie, legionella-bacterie, gisten en schimmels waren negatief, evenals DNA-onderzoek middels PCR op *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, humaan metapneumovirus en respiratoir syncytieel virus. Verscheidene virusinfecties konden niet worden aangetoond. Er werd gestart met een hoge dosis cotrimoxazol en prednison in combinatie met ruim vocht en bisfosfonaten, waarna de hypercalciëmie snel daalde. De antivirale therapie (cART) werd 12 dagen na de start van cotrimoxazol gestart. Vanwege de nierinsufficiëntie werd een biopsie verricht, waaruit uitgebreide chronische schade bleek: 23 van de 32 glomeruli toonden glomerulosclerose, en 4 hiervan toonden secundaire focale segmentale glomerulosclerose. Tevens was er matige interstiële fibrose en tubulusatrofie met secundaire nefrocalcinose. Het immunofluorescentiebeeld paste goed bij een IgA-nefropathie. De nierinsufficiëntie verbeterde sterk tijdens opname.

DISCUSSIE

Aanvankelijk werd niet gedacht aan de diagnose PJP. In retrospectie werd op de eerst gemaakte CT-scan een discreet mozaïcisme gezien wat kan wijzen op enige airtrapping. Dit had mogelijk een aanwijzing kunnen zijn voor een beginnende PJP.

De relatie tussen hypercalciëmie, hiv en PJP is voor het eerst beschreven in 1993.² De relatie tussen PJP en hypercalciëmie bij patiënten met een niertransplantatie is vaker

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Bij een onverklaarde hypercalciëmie is het belangrijk om te denken aan zeldzamere oorzaken zoals een PJP.**
- 2 Indien klachten persisteren ondanks adequate behandeling, dient een nieuwe differentiaaldiagnose te worden opgesteld.**

beschreven.^{3,4} *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie is een van de meest voorkomende infecties bij immunogecompromitteerde patiënten, zoals hiv-geïnfecteerde patiënten of patiënten die immuunsuppressiva krijgen na een orgaantransplantatie. Deze patiënten presenteren zich vaak met koorts, dyspnoe en een droge hoest. De diagnose wordt meestal bevestigd middels PCR-technieken op materiaal verkregen via een broncho-alveolaire lavage.⁵

Het veronderstelde mechanisme dat ten grondslag lijkt te liggen aan een hypercalciëmie bij granulomateuze ziekten heeft te maken met de extra-renale productie 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol), de meest actieve metabooliet van vitamine D.² Dit mechanisme wordt gezien bij onder andere PJP, tuberculose, sarcoidose en coccidioïdomycose.⁴ De actieve metabooliet 1,25-dihydroxycholecalciferol wordt geproduceerd door de omzetting van 25-hydroxycholecalciferol tot 1,25-dihydroxycholecalciferol middels de expressie van 25-hydroxyvitamine D3 1-alfa-hydroxylase. Deze expressie wordt gemedieerd door geactiveerde monocytten en pulmonale alveolaire macrofagen.⁴ Bij gezonde personen vindt er negatieve feedback plaats door 1-alfa-hydroxylase indien de spiegel stijgt van 1,25 dihydroxycholecalciferol. Bij patiënten met een granulomateuze ziekte ontstaan echter inflammatoire cytokinen, zoals interferon-gamma, waardoor de monocytten meer calcitriol produceren en resistent zijn voor de normale feedback op de calcitriolproductie. Hierdoor stijgt de 1,25-dihydroxycholecalciferol-spiegel waardoor een verhoogde calcium- en botresorptie optreedt met als gevolg hypercalciëmie. Uit studies is gebleken dat na behandeling van de onderliggende ziekte de vitamine D- en de calciumspiegel normaliseren.^{2,4}

De behandeling van een hypercalciëmie is afhankelijk van de hoogte van de calciumspiegel en de symptomen. Bij een gecorrigeerde, symptomatische hypercalciëmie >3,0 mmol/l, of bij een gecorrigeerd calcium >3,5 mmol/l is er, naast rehydratie, een indicatie voor bisfosfonaten.⁶ Daarnaast kan bij patiënten met een calcitriol-gemedieerde hypercalciëmie worden gestart met corticosteroiden, omdat deze de omzetting van 25-hydroxycholecalciferol negatief

beïnvloeden door de remming van het 25-hydroxyvitamine D3 1-alfa-hydroxylase.⁷ Verder lijken corticosteroiden, naast de behandeling met cotrimoxazol, een gunstig effect te hebben op de behandeling van een PJP bij patiënten met een hypoxemie.^{8,9}

CONCLUSIE

In zeldzame gevallen kan een hypercalciëmie het eerste symptoom zijn van een PJP. Op het moment dat een onverklaarde hypercalciëmie persisteert, is een hiv-test aanbevolen. Een PJP bij hiv-geïnfecteerde patiënten wordt behandeld met antibiotica en, in geval van hypoxemie, tevens met corticosteroiden.

REFERENTIES

1. Jacobs, TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6316-22.
2. Ahmed B, Jaspan BJ. Hypercalcemia in a patient with AIDS and pneumocystis Carinii Pneumonia. *Am J Med Sci* 1993;306:313-6.
3. Chatzikyrkou C, Clajus C, Haubitz M, et al. Hypercalcemia and pneumocystis pneumonia after kidney transplantation: report of an exceptional case and literature review. *Transpl Infect Dis* 2011;13:496-500.
4. Ramalho J, Bacelar Marques ID, Aguirra AR et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with an atypical granulomatous response after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014;16:315-9.
5. Ebner K, Walti LN, Rauch A, et al. Clinical course, radiological manifestations, and outcome of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV patients and renal transplant recipients. *PLoS One* 2016;11:e0164320.
6. Het Acute Boekje, richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van aandoeningen op het gebied van de interne geneeskunde. Hypercalciëmie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2017.
7. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1779-88.
8. Stichting Werkgroep Antibiotica-beleid (SWAB) Richtlijn. *Pneumocystis carinii* pneumonie. 2015.
9. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD006150.

ONTVANGEN 25 MAART 2018, GEACCEPTTEERD 28 MEI 2018.