

Diferenciální diagnostika hyperkalcemií

P. Broulík

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Dvě nejčastěji se vyskytující příčiny hyperkalcemie jsou primární hyperparatyreóza a nádorová onemocnění. U primární hyperparatyreózy je trvalým řešením hyperkalcemie operativní odstranění adenomu příštítného tělíska. Hyperkalcemie se může objevit až u 20–30 % nemocných s rakovinou během trvání onemocnění. Vede k progresivnímu zhoršování celkového stavu nemocného až do komatózního stavu s renálním selháním a znamená pro nemocného špatnou prognózu. Vyhodnocení klinického stavu spolu s stanovením imunoreaktivního parathormonu jsou velice důležité pro stanovení správné diagnózy. Normální, nebo dokonce nízký parathormon skoro určitě vylučuje primární hyperparatyreózu jako zdroj hyperkalcemie. Je nutné si uvědomit i ostatní vzácnější příčiny hyperkalcemie, jako jsou onemocnění způsobená granulomatózní tkání, familiární benigní hypokalcemická hyperkalcemie, hyperkalcemie způsobená léky, vysoké dávky hormonů štítné žlázy a dehydratace nemocného. Rychlé doplnění tekutin a podávání bisfosfonátů jsou hlavními pilíři léčby hyperkalcemie.

Klíčová slova: hyperkalcemie – primární hyperparatyreóza – hyperkalcemie nádorových onemocnění – parathormon – bisfosfonáty

Differential diagnosing of hypercalcaemias

Summary: Primary hyperparathyreosis and tumour diseases are the two most frequent causes of hypercalcaemia. Surgical removal of parathyroid adenoma is the permanent solution for hypercalcaemia. Hypercalcaemia may occur in 20–30 % of patients with cancer in the course of the disease. It causes progressive deterioration of the overall condition of the patient which culminates in a coma-like state with renal failure and means a bad prognosis for the affected person. Evaluation of clinical condition and obtaining the immunoreactive parathormone level data are of extreme importance for correct diagnosis. Normal or even low parathormone levels almost surely exclude primary hyperparathyreosis as the source of hypercalcaemia. Additional, less frequent causes of hypercalcaemia should also be taken into consideration, such as diseases caused by the granulomatose tissue, familial benign hypocalciuric hypercalcaemia, drug provoked hypercalcaemia, high thyroid hormone doses and patient dehydration. Fast replenishment of liquids and administration of bisphosphonates are the cornerstones of hypercalcaemia therapy.

Key words: hypercalcaemia – primary hyperparathyreosis – tumour disease hypercalcaemia – parathormone – bisphosphonates

Úvod

Klinický obraz hyperkalcemie kolísá od mírné asymptomatické s biochemickými abnormalitami stanovenými rutinním vyšetřením až po život ohrožující hyperkalcemii vyžadující léčbu na jednotce intenzivní péče.

Pro řadu fyziologických procesů v těle je koncentrace kalcia v séru nesmírně důležitá. Za normálních okolností je hladina pozoruhodně konstantní mezi 2,2–2,5 mmol/l. Přibližně polovina celkového kalcia v séru je vázaná na bílkoviny, především albumin. Malé množství celkového kalcia je komplexováno s citrátem nebo sulfátem. Zbývající část celkového kalcia

cirkuluje v těle jako volný kalciový iont. Jenom tato část celkového kalcia je fyziologicky důležitá, regulující neuromuskulární kontraktilitu, koagulaci a řadu buněčných aktivit.

U řady chronických onemocnění může dojít k redukci hladiny sérového albuminu. Za těchto podmínek může být hladina celkového kalcia snížena, zatímco hladina ionizovaného kalcia zůstává v normální výši. Na druhé straně falešně zvýšená hladina celkového kalcia může být výsledkem zvýšení hladiny sérového albuminu při dehydrataci nebo hemokonzentraci.

Poruchy acidobazické rovnováhy mají vliv na hladinu ionizovaného kal-

cia, ale ne na koncentraci celkového kalcia. Acidóza zvyšuje hladinu ionizovaného kalcia snížením vazebné schopnosti kalciových iontů k albuminu, zatímco alkalóza snižuje hladinu ionizovaného kalcia zvýšenou vazbou kalciových iontů k albuminu.

Za normálních okolností je koncentrace kalcia v plazmě určována rovnováhou mezi vstupem kalcia do extracelulární tekutiny ze zažívacího traktu, kostí a ledvin a výstupem kalcia z extracelulární tekutiny z kostí a do moči. Hyperkalcemie vzniká, je-li vstup kalcia do krve větší než jeho ztráta. To se objevuje při nadměrné kostní resorpci nebo excesivní resorpci kalcia

zažívacím traktem, což vede k takovému zvýšení hladiny kalcia v krvi, že tato hladina převyší kapacitu ledvin pro odstranění kalcia do moči. Méně často vidíme, že při normálním vstupu kalcia do extracelulární tekutiny vznikne hyperkalcemie jako příčina poškození vylučování kalcia ledvinami nebo poškození mineralizace kosti.

Zvýšená kostní resorpce osteoklasty je nejčastěji se vyskytující patogenetický mechanismus hyperkalcemie. Osteoklasty jsou stimulovány parathormonem (PTH), parathormonu podobným proteinem (PTHrP) a aktivním metabolitem vitaminu D kalcitriolem. Celá řada cytokinů – interleukinů (IL-1 α , IL-1 β , IL-6), TNF (tumor-nekrotizující faktor), lymfotoksin a TGF α (transformující růstový faktor) rovněž stimulují osteoklastickou resorpci samy nebo v spolupráci s PTHrP.

Nadměrná resorpce kalcia zažívacím traktem je daleko méně častou příčinou hyperkalcemie. Může být vyvolána nadměrným podáváním vitaminu D nebo provází některá onemocnění, jako je lymfom nebo sarkoidóza, při nichž jsou buňky schopny tvořit aktivní metabolit vitaminu D.

Zatímco primární příčinou hyperkalcemie je nadměrná osteoresorpce nebo vstřebávání kalcia zažívacím traktem, pak primárním ochráncem proti zvýšení kalcemie jsou ledviny. Proto hyperkalcemii obvykle předchází hyperkalciurie.

Důležitým hormonem, který reguluje hladinu kalcia, je parathormon. Sekrece PTH je velice těsně kontrolována hladinou kalcia. Kalcium přes kalcium citlivý receptor a vitamin D přes jaderný receptor potlačují syntézu a uvolnění PTH. Při poklesu hladiny kalcia dochází přes kalcium citlivý receptor k zvýšení sekrece PTH, a tím ke zvýšené resorpci kostí a nepřímo k resorpci kalcia střevem. PTH působí na osteoklasty nepřímo přes **RANKL** (osteoklasty diferencující faktor), jež je členem cytokinů ze skupiny tumor necrosis proteinu a je produkován osteoblasty. RANKL aktivuje receptor RANK

na osteoklastech. Současně s akcí na osteoklastech PTH působí na přeměnu kalcidiolu na kalcitriol v ledvinách, a tím dále zvyšující hyperkalcemii.

Parathormonu podobný protein (PTHrP) je polypeptid, jehož aminoterminální konec (1–13) je stejný jako aminoterminální konec PTH potřebný pro aktivaci receptoru v ledvině a kosti. Proto tento polypeptid rovněž stimuluje kostní resorpci a vstřebávání kalcia v ledvinách. PTHrP aktivuje kostní resorpci pomocí RANKL a patrně rovněž snižuje produkci osteoprotegerinu, jež obsazuje receptor pro RANKL.

U dospělých zdravých lidí je hladina PTHrP velmi nízká a PTHrP má jen malý vliv na kalciovou homeostázu. Ale u velkých nádorů dochází k nadměrné produkci tohoto polypeptidu s potlačením sekrece PTH.

Klinický obraz hyperkalcemie

Hyperkalcemie interferuje s akcí anti-diuretického hormonu v distálním tubulu ledvin a působí jednu z forem nefrogenního diabetes insipidus, jehož výsledkem je polyurie. K prohloubení rozvratu pak přispívá nauzea a zvracení vedoucí k redukci extracelulární tekutiny spojená s redukcí glomerulární filtrace a dalšímu zhoršování hyperkalcemie. Rovněž imobilizace nemocného přispívá k kostní resorpci.

Nejčastější klinické příznaky hyperkalcemie jsou poruchy nervového systému a funkcí zažívacího traktu. Z **neromuskulárních** příznaků se u nemocných vyskytuje únava, svalová slabost, letargie, křeče, zmatenost, delirium a zřídka kóma. K příznakům poškození **trávicího traktu** patří nevolnost, anorexie, zvracení, bolest břicha (vzácně na podkladě pankreatitidy nebo duodenálního vředu) a zácpa. Je rovněž nutno pomyslet na primární hyperparatyreózu (PHPT). Vlivem hyperkalcemie dochází ke zvýšené sekreci gastrinu a tvorbě žaludečních šťáv.

Z **renálních příznaků** vlivem hyperkalcemie dochází k polyurii a následně k žízní (polydipsie). Komplikací dlou-

hotrvající hyperkalcemie je ukládání kalciových komplexů do měkkých tkání, jakou jsou ledviny (nefrolitiáza a nefrokalcinóza často u PHPT), kůže, rohovka a stěny tepen. Problém se zhoršuje u nemocných s vyšší hladinou fosfátů.

Výrazné jsou **příznaky srdeční**. Mohou se objevit poruchy rytmu, jak tachyarytmie, tak i bradyarytmie nebo poruchy vedení typu blokády převodu. Charakteristické pro hyperkalcemii jsou změny na EKG, na němž nacházíme zkrácení QT intervalu a případné snížení ST segmentu. Vysoká hyperkalcemie může vést k zástavě srdce v systole.

Extraskelální kalcifikace jsou u nemocných s nádory viděny jen zřídka, protože hyperkalcemie se většinou vyvine rychle a netrvá dlouho pro maligní průběh onemocnění. Metastázy nádoru do skeletu mohou působit výraznou celodenní bolest.

Neléčení nemocní s **hyperkalcemii rovnou nebo větší než 3,7 mmol/l** se manifestují komatózním stavem, hypotenzí, ledvinným selháním a rozsáhlými heterotopními kalcifikacemi, srdečním selháním nebo sklonem k venózní trombóze, přitom zvláště nebezpečná je trombóza ledvinných vén.

Nicméně je nutné zdůraznit, že přítomnost nebo chybění klinických symptomů závisí na hladině kalcemie a rychlosti jejího nástupu. Většina nemocných nemá žádné klinické příznaky při kalcemii okolo 2,7–3,0 mmol/l, je zde však značná individuální variace.

Diferenciální diagnóza

Dvě nejčastější příčiny hyperkalcemie jsou primární hyperparatyreóza (PHPT) a nádorové onemocnění. PHPT je nyní daleko častěji diagnostikována díky možnosti stanovení iPTH a je častější u žen než u mužů a častější u starších než u mladších jedinců. Zvláště u žen v perimenopauze a postmenopauze s hyperkalcemií je podezření na PHPT vysoké.

Diferenciální diagnóza mezi dvěma hlavními skupinami hyperkalcemie

může být založena na podkladě plazmatické hladiny cirkulujícího parathormonu. Hyperkalcemie s hladinou imunoreaktivního parathormonu (iPTH) zvýšenou nebo se pohybující v horní části normálního rozpětí vyvolává podezření na primární hyperparatyreózu (PHPT). Naopak je-li koncentrace iPTH v dolní části normálního rozpětí hladiny iPTH, přicházejí v úvahu jiné příčiny hyperkalcemie. **Je-li hyperkalcemie potvrzena, musí být stanovena její příčina. PHPT je většinou chronické onemocnění trvající měsíce, zatím co hyperkalcemie může být časným příznakem maligního onemocnění. Je celá řada příčin hyperkalcemie, ale PHPT a nádory jsou její příčinou v 90 %.**

Hyperparatyreóza

PHPT je onemocnění způsobené zvýšenou produkcí PTH adenomem jednoho nebo více příštítných tělísek, nebo hyperplazií příštítných tělísek.

Hyperplazie se může objevit v souvislosti s mnohočetnou endokrinní neoplazií MEN typ I nebo II. Velice vzácný je karcinom příštítných tělísek. Vykazuje všechny známky PHPT, ale jeho průběh je zpravidla velmi těžký s kalcemií většinou větší než 3,5 mmol/l.

Primární hyperparatyreóza je 5krát častější u žen než u mužů ve věku nad 60 roků.

V klinickém obraze je častou komplikací postižení ledvin, především nefrolitiázou, nefrokalcinózou, urolinfekcí a poškozením ledvinových funkcí.

Kostní změny vyvolané nadbytkem PTH jsou nazývány hyperparatyreózní osteodystrofií. Hyperparatyreózní osteodystrofie je sice generalizované onemocnění, nepostihuje však skelet rovnoměrně, některé části zůstávají neporušeny, na jiných kostech jsou naopak nahromaděny charakteristické změny všeho druhu.

S rozvojem medicíny, a především biochemických stanovení se stále častěji setkáváme s tzv. asymptomatickou formou PHPT diagnostikova-

nou jako hyperkalcemie, hypofosfatemie a zvýšený iPTH.

Diagnostické možnosti stanovení diagnózy PHPT se opírají o diagnostiku podle klinického obrazu onemocnění, diagnostiku biochemickou, RTG a konečně histologickou. Diagnóza biochemická se opírá o klasický biochemický obraz: zvýšenou hladinu kalcia v séru, sníženou hladinu fosforu v séru, zvýšené hladiny kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (B-ALP) a zvýšené vylučování štěpů kolagenu hydroxyprolinu, deoxypyridinolinu (DPYD), pyridinolinu (PYD) a **C- a N-terminálu telopeptidu kolagenu (C nebo NTx)** močí. Nejobjektivnější informaci o stupni aktivity příštítných tělísek podává přímé stanovení koncentrace hormonu v krvi.

Lokalizační metody se pak opírají o sonografii, stanovení Tc-MIBI a vysoce účinné vyšetření magnetickou rezonancí, jež má proti sonografii výhodu v oblasti retroezofageální, retrotracheální a v oblasti mediastinu.

Při stanovení diagnózy PHPT je operační výkon prvořadým léčebným postupem. Význam chirurgického léčení je především v tom, že nabízí definitivní řešení, je bezpečné a vysoce účinné.

Hyperkalcemie působená nádory

Hyperkalcemie působená nádory se vyskytuje až u 30 % nemocných. Nejčastěji se jedná o karcinom plic, karcinom prsu, nádory ledvin a myelom. Většina nemocných s hyperkalcemií způsobenou nádorem má pokročilé onemocnění s velmi špatnou prognózou.

Hyperkalcemie spojená s nádory může být klasifikována do 4 skupin. Za prvé jde o lokální osteolytická ložiska s vystupňovanou osteolýzou vedoucí k hyperkalcemii. Za druhé jde o humorální hyperkalcemii způsobenou produkcí PTHrP. Za třetí některé lymfomy produkují aktivní formy vitaminu D – kalcitriol, který zvyšuje resorpci kalcia střevem. Konečně za čtvrté jde o ektopickou produkci PTH.

Osteoklasty maligního onemocnění jsou stimulovány stejnými faktory, jaké se účastní normální kostní resorpce. Solidní tumory stimulují kostní resorpci hlavně pomocí sekrece PTHrP (parathormonu podobný protein), zatím co hematologické malignity stimulují kostní resorpci pomocí kalcitriolu a cytokinů, jako je interleukin-6 a lymfotoxin. U nemocných se solidními tumory přechod od normokalcemie do hyperkalcemie je doprovázen zvýšením množství PTHrP. U hyperkalcemií způsobených hematologickými tumory je PTHrP zvýšen jenom zřídka.

U solidních tumorů se vykytují 2 typy hyperkalcemie. Jde jednak o humorální hyperkalcemii se zvýšenou kalcemii s chyběním metastáz, a jednak o lokální osteolytická ložiska s viditelnou kostní destrukcí.

Ačkoliv PTHrP a PTH působí přes stejný receptor, jsou zde zřejmé rozdíly v syndromech humorální hyperkalcemie a hyperkalcemie u PHPT. U nemocných s maligní hyperkalcemií jsou hladina sérového kalcitriolu a resorpce kalcia střevem sníženy, což se nevyskytuje u PHPT.

Některé tumory jsou schopny produkovat přímo RANKL (myelom, karcinom prostaty nebo leukemie s T-buňkami).

Onemocnění způsobená granulomatózní tkání

U granulomatózních onemocnění (sarkoidóza, tuberkulóza, berylióza, histoplazmóza a kokcidiomykóza) dochází k zvýšení hladiny kalcitriolu při zvýšené konverzi kalcidiolu na kalcitriol. Buňky těchto onemocnění vlastní 1- α -hydroxylázu, která mění kalcidiol na kalcitriol.

Familiární benigní hypokalcemická hyperkalcemie

Je to raritní autozomálně dominantní onemocnění, u něž nacházíme hyperkalcemii s normální nebo lehce zvýšenou hladinou PTH a relativní hypokalcemii. Jde o parciální necitlivost

příštítných tělísek a ledvinných tubulů na vliv extracelulárního kalcia. Jde o poruchu na kalcium citlivého receptoru v tkáni příštítných tělísek a ledvinných tubulů. Nemocní s touto poruchou jsou bez příznaků, žijí normálním životem a nemají většinou žádné kostní nebo ledvinné komplikace.

Hyperkalcemie způsobená léky

Předávkování **vitaminem D** může vést k dlouhodobému zvýšení sérového kalcia. Kalcitriol – neaktivnější metabolit vitaminu D – má však poločas jen 6 hodin, takže přerušené podávání tohoto preparátu vede k rychle úpravě hladiny kalcia.

K hyperkalcemii může vést podávání větších dávek **vitaminu A**, **thiazidová diuretika** (zvýšení reabsorpce kalcia tubulem), **lithia** (stimulace příštítných tělísek), **estrogenů** a **androgenů** a **aminofylinu**.

Vysoké dávky hormonů štítné žlázy

Významná hyperkalcemie je zřídka se vyskytující komplikací tyreotoxikózy. Jde o hyperkalcemii, která má příčinu ve vysokém kostním obratu. Jde o přímý účinek tyroxinu na osteoklasty a resorpci kosti. Minimální zvýšení sérového kalcia je uváděno u 23 % nemocných s hypertyreózou.

Jiné příčiny závažné hyperkalcemie

Závažná hyperkalcemie se může vyskytovat u nemocných s těžkou dehydratací způsobenou průjmami, dlouho trvajícím zvracením, dlouhodobou intenzivní terapií diuretiky, zvláště thiazidovými, stavy po rozsáhlých operačních výkonech a po podávání vysokých dávek kalcia.

Léčba hyperkalcemie

Léčba závisí na závažnosti hyperkalcemie a na klinickém obraze. Při mírné hyperkalcemii (kalcemie do 3,0 mmol/l) je nutný dostatek tekutin a vynechání léků zvyšujících kalcemii. Těžší hyperkalcemie (3,2–3,7 mmol/l) musí být

léčena velice agresivně na jednotce intenzivní péče. Hyperkalcemie nad tuto hladinu je pak přímo život ohrožující. Většina léčebných mechanismů směřuje ke snížení resorpce kalcia z kosti, zvýšení kalciurie a snížení resorpce kalcia střevem. Velice důležité je porozumět mechanismu vzniku hyperkalcemie. Hyperkalcemie způsobená nádory je způsobená většinou nadměrnou kostní resorpcí, a tak omezení resorpce kalcia střevem je jen minimální. Naopak hyperkalcemie způsobená intoxikací vitaminem D s vystupňovanou resorpcí kalcia střevem, omezení resorpce kalcia střevem je velice významná.

Protože hyperkalcemie vede k dehydrataci, v léčbě je na prvním místě hydratace nemocného. Snažíme se dodat tekutiny per os, není-li to možné, pak intravenózně 3–6 l fyziologického roztoku denně podle měření CVP. Nálož natria snižuje reabsorpci kalcia, a tím zvyšuje kalciurii. Při správné hydrataci (množství moči kolem 3 000 ml) je pak možné užít nitrožilně v dávce 40–80 mg každé 2–4 hod **furosemid**, který působí snížené vstřebávání natria a kalcia. Tato léčba sníží kalcemii o 0,5–1,0 mmol/l.

U nemocných s PHPT a hyperkalcemii je lékem první volby paratyreoidektomie. Byly činěny pokusy ovlivnit hyperkalcemii u PHPT bisfosfonáty především pamidronátem. Rovněž zkoušky s kaliciomimetiky, látkami, které působí na kalciové receptory, byly jen částečně úspěšné u PHPT (cinacalcet hydrochloridum, **Mimpara® Amgen Europe**).

V Evropě v současné době pro léčení hyperkalcemie způsobené nadměrnou mobilizací kalcia z kostí je 5 bisfosfonátů, a to etidronát, klodronát, pamidronát, ibandronát a zoledronát. Měli by být podávány cestou nitrožilní ve větším volumu fyziologického roztoku. Bisfosfonáty obsahující dusík působí na osteoresorpci na úrovni farnesyl-pyrofosfatázy, zatímco ty, které dusík neobsahují, působí na úrovni inaktivní ATP. **Bisfosfonáty**

jsou látky, které mohutně a razantně zasahují do metabolismu kostní tkáně a kalcium-fosfátové soustavy. Bisfosfonáty působí přímo na aktivitu osteoklastů, působí jejich apoptózu. Při léčení hyperkalcemie způsobené vystupňovanou osteoresorpcí u nádorů bisfosfonáty snižují produkci interleukinu-6 buňkami kostní dřene a zvyšují produkci osteoprotegerinu v osteoblastech. Vedle toho snižují tvorbu nových osteoklastů a snižují jejich aktivitu, brání nádorovým buňkám k přilnutí ke kosti, brání nádorovým buňkám k proliferaci, dělají apoptózu osteoklastů a zvyšují apoptózu nádorových buněk. Jejich účinek na farnesyl-pyrofosfatázu, a tím na apoptózu osteoklastů je nejvyšší u zoledronátu, dále pak ibandronátu, risedronátu, alendronátu a klodronátu.

Pamidronát (Pamitor) podáváme i.v. 60–90 mg během 4 hod jednorázově u nemocných s hyperkalcemii v rozmezí 3,0–3,4 mmol/l s sledováním poklesu kalcemie. U nemocných s kalcemii nad 3,5 mmol/l je možné použít dávku až 90 mg i.v. **Zoledronát (Zometa)** se používá v infuzi v dávce 4 nebo 8 mg podle tíže hyperkalcemie. **Ibandronát (Bonviva)** se podává v dávce 0,2–6 mg v 4hodinové infuzi rovněž podle závažnosti hyperkalcemie.

Kalcitonin je hormon tvořený parafolikulárními buňkami štítné žlázy. Působí útlum resorpce kosti navozené aktivitou osteoklastů. Používá se k léčbě bolesti kostních metabolických onemocnění s vysokou aktivitou osteoklastů. Navozuje hypokalcemii a analgezii pravděpodobně přímým účinkem na mozkové oblasti, v nichž se odehrává vnímání bolesti. Zvyšuje cirkulující hladiny endogenních β -endorfinů inhibujících syntézu prostaglandinů PGE2. Podáváme 200 IU lidského kalcitoninu s.c. nebo i.v. každých 6 hod jako rychlou, ale krátkodobou blokádu kostní resorpce.

V případech, v nichž neuspějeme s léčbou léky, je nutné zahájit léčbu **hemodialýzou**. Jako podpůrný lék

bránící vstřebávání kalcia střevem je možné použít kortikoidy. Jsou úspěšné u hyperkalcemií způsobených plazmocytomem, granulomatózními onemocněními a leukemií.

Literatura

1. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373–379
2. Ranco C, Bellomo R. *Critical Care Nephrology*. Boston: Kluwer Academic Publishers 1998; 211–223.
3. Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Praha: Grada a Avicenum 2003.
4. Clezardin P, Fournier P, Bossier S et al. In vitro and in vivo antitumor effects of Bisphosphonates. *Curr Med Chem* 2003; 10: 173–180.
5. Broulík P, Adámek S, Libánský P et al. Diagnostika a léčba primární hyperparatyreózy. *Interní medicína pro praxi* 2007; 3: 130–132.
6. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 273–292.
7. Goltzmann D. Osteolysis and cancer. *J Clin Invest* 2001; 107: 1219–1220.
8. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(Suppl 17): S3–S9.
9. Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2006.
10. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6316–6326.

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

www.vfn.cz

e-mail: pbrou@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 28. 5. 2007

www.urologickelisty.cz