

V. K. Gavrysiuk, G. L. Gumeniuk, E. O. Merenkova, Ya. A. Dziublyk, O. V. Bychenko HYPERCALCEMIA IN PULMONARY SARCOIDOSIS IS NOT ASSOCIATED WITH GRADE OF SEVERITY, CLINICAL COURSE AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT

SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovski NAMS of Ukraine»

ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЯ ПРИ САРКОЇДОЗІ ЛЕГЕНЬ НЕ АСОЦІЮЄ ІЗ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ, ХАРАКТЕРОМ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ ТЕРАПІЇ

В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Є. О. Меренкова, Я. А. Дзюблик, О. В. Биченко

Резюме

Мета дослідження — вивчити частоту і ступінь гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, її залежність від ступеня вираженості саркоїдозного ураження і динаміку в процесі спостереження/лікування хворих.

Матеріал і методи. Обстежено 153 хворих із вперше виявленим саркоїдозом органів дихання II і III стадії. Визначення рівня іонізованого кальцію в крові проводили на аналізаторі електролітів «AVL 9180» (Roche).

Результати. Гіперкальціємія відзначається в середньому у 37 % хворих, при цьому в абсолютній більшості пацієнтів спостерігається підвищення рівня кальцію в крові легкого ступеня. Хворі із саркоїдною дисемінацією в легенях високої щільності достовірно не відрізняються від пацієнтів з дисемінацією низькою і помірною щільністю за частотою гіперкальціємії, при цьому рівень кальцію в крові у хворих з більш вираженим ураженням паренхіми незначно перевищує аналогічний показник у пацієнтів з дисемінацією низькою і помірною щільністю.

Через 3 міс проведення терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) у більшості хворих (81 %) спостерігається регресія захворювання, у 15 % — стабілізація і лише в 4 % випадків — прогресування. У групі хворих, які не приймали ГКС, прогресування саркоїдоза відзначається у кожного третього пацієнта, що дає підставу вважати помилковою вичікувальну тактику ведення хворих без клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання в розрахунок на спонтанну регресію. Частота і ступінь гіперкальціємії не залежить від характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись незмінними як при регресії, так і при прогресуванні.

Висновок. Отримані результати дають підставу рекомендувати виключення гіперкальціємії з переліку показань для проведення ГКС-терапії хворих на саркоїдоз органів дихання при черговому (2017) перегляді Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

Ключові слова: саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, гіперкальціємія.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 4, С. 24–27.

Volodymyr K. Gavrysiuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine
Chief of clinical-functional department
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59. gavrysiuk@ukr.net

ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЯ ПРИ САРКОЇДОЗІ ЛЕГКИХ НЕ АСОЦІИРУЄ СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖКОСТІ, ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕННЯ ЗАБОЛЕВАННЯ І ЕФЕКТИВНІСТЮ ТЕРАПІЇ

В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, Я. А. Дзюблик, О. В. Биченко

Резюме

Цель исследования — изучить частоту и степень гиперкальциемии у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких, ее зависимость от степени выраженности саркоидозного поражения и динамику в процессе наблюдения/лечения больных.

Материал и методы. Обследовано 153 больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II и III стадии. Определение уровня ионизированного кальция в крови проводили на анализаторе электролитов «AVL 9180» (Roshe).

Результаты. Гиперкальциемия определяется в среднем у 37 % больных, при этом у абсолютного большинства пациентов наблюдается повышение уровня кальция в крови легкой степени. Больные с саркоидозной диссеминацией в легких высокой плотности достоверно не отличаются от пациентов с диссеминацией низкой и умеренной плотности по частоте гиперкальциемии, при этом уровень кальция в крови у больных с более выраженным поражением паренхимы незначительно превышает аналогичный показатель у пациентов с диссеминацией низкой и умеренной плотности.

Через 3 мес проведения терапии глюкокортикостероидами (ГКС) у большинства больных (81 %) наблюдается регрессия заболевания, у 15 % — стабилизация и только в 4 % случаев — прогрессирование. В группе больных, которые не принимали ГКС, прогрессирование саркоидоза определяется у каждого третьего пациента, что дает основание считать ошибочной выжидательную тактику ведения больных без клинических проявлений и нарушений функции внешнего дыхания в расчете на спонтанную регрессию. Частота и степень гиперкальциемии не зависит от характера течения заболевания, сохраняясь неизменными как при регрессии, так и при прогрессировании.

Вывод. Полученные данные дают основание рекомендовать исключение гиперкальциемии из перечня показаний для проведения ГКС-терапии больных саркоидозом при очередном (2017) пересмотре Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз».

Ключевые слова: саркоидоз с поражением паренхимы легких, гиперкальциемия.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4:24–27.

Гаврисюк Владимир Константинович
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Заведующий клинико-функциональным отделением
Д. мед. н., профессор
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

Hypercalcemia in sarcoidosis develops as a result of excessive production of serum 1,25 dihydroxyvitaminum D₃ — calcitriol by activated macrophages in sarcoid granuloma [1].

Calcitriol controls calcium metabolism. It induces Ca²⁺-transferrin peptide synthesis by intestinal cells, which regulate calcium ions and phosphates absorption from intestinal space into epithelial cell and further into the blood-

stream against concentration gradient on intestinal membrane. In kidneys calcitriol stimulates a reabsorption of calcium and phosphate ions. At low concentration of calcium ions calcitriol promotes mobilization of calcium from bone tissue [2].

Usually, such sarcoidosis symptoms as general weakness and fatigue are partially associated with hypercalcemia [1].

Hypercalcemia is considered as one of sarcoidosis complications [1], being among others, an indication for glucocorticosteroid therapy administration [3, 4].

The rate and the grade of hypercalcemia in patients with parenchymal lung sarcoidosis

Data on the rate of hypercalcemia in sarcoidosis are controversial. D. G. James et al. [5] reviewed publications, describing about 3676 cases of hypercalcemia in patients with sarcoidosis, affecting various organs and systems — hypercalcemia was registered in 11 % of patents.

In order to study the rate of hypercalcemia in parenchymal lung sarcoidosis we examined 153 patients with newly detected stage II and III pulmonary sarcoidosis: 71 (46,4 %) male, 82 (53,6 %) female; age — from 20 to 67 years.

Diagnosis of sarcoidosis was established considering clinical and functional data, verified by chest high resolution computed tomography (HRCT), performed on Aquilion TSX-101A (Toshiba) scanner. Stage II sarcoidosis was diagnosed in 144 (94,1 %), stage III — in 9 (5,9 %) patients.

Blood level of ionized calcium was measured using electrolyte analyzer «AVL 9180» (Roshe). Based on instrument manual the value 1,31 mmol/l was considered the upper normal level of calcium.

The results demonstrated that hypercalcemia (from 1,32 to 1,44 mmol/l) was observed in 57 (37,3 %) patients.

O. P. Sharma, famous sarcoidosis expert, offered the following classification of hypercalcemia in sarcoidosis [1]: mild — total blood calcium concentration from 2,50 to 2,86 mmol/l, moderate — from 2,86 to 3,37 mmol/l and severe — above 3,37 mmol/l. Correspondingly, for ionized calcium mild hypercalcemia fits within 1,25 to 1,43 mmol/l range, moderate — from 1,43 to 1,68 mmol/l, severe — above 1,68 mmol/l.

According to the results of analysis moderate hypercalcemia was found only in 3 patients. In 54 cases mild hypercalcemia was observed. Mean ionized calcium serum concentration was $1,303 \pm 0,004$ mmol/l.

Hypercalcemia: relation with the intensity of sarcoidosis lung lesions

Since excessive production of calcitriol by activated macrophages of sarcoid granuloma is a cause of hypercalcemia, it makes sense to presume that the grade of the elevation of blood calcium level directly depends on the quantity of granulomas, i.e. intensity and extent of sarcoidosis lung lesions.

To prove this concept we performed a comparative study of the prevalence and the grade of hypercalcemia in two groups of patients, different by the grade of severity of sarcoidosis lung parenchyma lesions. In the process of allocation of the patients to different groups 35 subjects with non-typical lesions (consolidation, lung nodules, ground-glass opacity) were excluded. The rest 118 patients had similar characteristics of pulmonary lesions (nodular pattern of dissemination), but with different grade of lung involvement.

Parallel with stratification of study patients based on a visual evaluation of the intensity and the extent of pulmonary lesions, we have also used a method of computed tomography densitometry of lung parenchyma [6] (Fig.). The density of lung parenchyma was evaluated using a slide with maximal intensity of lung lesion (as a rule in the hilar area).

First group consisted of 63 patients with low and medium density dissemination (≤ -800 HU), second — 55 patients

with high density dissemination (> -800 HU). Upper limit of 800 HU was selected empirically considering previous experience of visual evaluation. The results are presented in table 1.

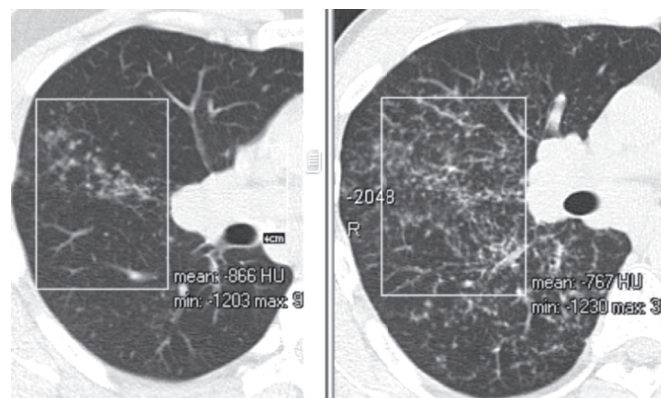


Fig. HRCT appearance of patient G., stage II sarcoidosis (on the left): low density limited nodular dissemination («cluster»-symptom) (-866 HU); MSCT scan of patient B., stage II sarcoidosis (right): high density extensive nodular dissemination (-767 HU).

Table 1
Blood calcium level and rate of hypercalcemia depending on lung dissemination density (M ± m)

Index	Group 1 (n = 63)	Group 2 (n = 55)	t
Ionized blood calcium level	$1,292 \pm 0,006$	$1,313 \pm 0,008$	2,10*
Rate of hypercalcemia (%)	$28,6 \pm 5,7$	$43,6 \pm 6,7$	1,70

Note: * — statistically significant difference.

The data from the table demonstrate the higher rate of hypercalcemia in patients with high density dissemination, than in patients with low and medium density lesions (43,6 % and 28,6 %, correspondingly), but the difference was not statistically significant. Blood ionized calcium level in patients with more extensive sarcoidosis lung lesions was significantly higher, than in patients with mild and medium density dissemination. But still the difference was not significant ($\Delta = 0,02$ mmol/l).

Results of blood calcium concentration monitoring during follow-up/treatment of patients

According to G. Rizzato [7], glucocorticosteroids (GCS) reduce the concentration of calcium in blood serum by increase of its secretion with urine. Methotrexate and azathioprine do not affect calcium metabolism. But according to P. Sharma [1] these drugs reduce hypercalcemia due to reduction of the total granuloma burden.

After diagnosis has been established the choice of further management option was made in accordance with Unified clinical protocol «Sarcoidosis» [4] and ATS/ERS/WASOG «Statement on Sarcoidosis» [3]. These documents recommend starting GCS therapy in:

- all stages of sarcoidosis with extrathoracic lesions — involvement of heart, eyes, central nervous system and with hypercalcemia;
- stage II sarcoidosis and clinical symptoms (cough, dyspnea, fatigue) and/or presence of moderate lung function disturbances;
- stage III of the disease.

Methylprednisolone 0,4 mg/kg daily was prescribed for 8 weeks with further gradual reduction of dose to 0,2 mg/kg by the end of third month of therapy (Visit 2).

Methotrexate was administered to patients with contraindication for GCS therapy in dose 10 mg once a week in combination with folic acid 1 mg daily.

If no clinical signs of sarcoidosis, no significant abnormality of lung function/carbon monoxide lung diffusion or no hypercalcemia observed at Visit 1, anti-inflammatory therapy was not administered.

Methylprednisolone was in total prescribed to 94 patients, methotrexate — to 6 patients, in 53 cases treatment was not administered.

Effectiveness was assessed at Visit 2 (in 3 months). Clinical and functional data and the results of multi-slice computed tomography (MSCT) were evaluated.

The regression of disease was noted in 94 patients: 76 patients received methylprednisolone, 1 — methotrexate and in 17 cases a spontaneous regression (without treatment) was registered.

No change (or stabilization) was observed in 36 patients: 36 of them received methylprednisolone, 5 — methotrexate, 17 — no treatment.

Progression of sarcoidosis was registered in 23 patients: only 4 of them received methylprednisolone, 19 — follow-up without treatment.

Outcomes of sarcoidosis depending on treatment option are presented in table 2.

In majority (80,9 %) of patients on methylprednisolone therapy a regression of disease in 3 months was observed. In 14,9 % a stabilization and in only 4,2 % of cases a progression were noted. Thus, the results confirmed high effectiveness of GCS therapy in patients with lung parenchymal sarcoidosis.

Table 2

Rate of regression, stabilization and progression of sarcoidosis depending on management option

Group of patients	Sarcoidosis outcome					
	Regression		Stabilization		Progression	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Methylprednisolone (n = 94)	76	80,9	14	14,9	4	4,2
Methotrexate (n = 6)	1	16,7	5	83,3	–	–
Follow-up with no treatment (n = 53)	17	32,0	17	32,0	19	36,0

It seems too early to make any conclusions regarding methotrexate efficacy based on the outcomes of 3 months therapy: a regression was registered in 1 patient, stabilization — in 5. Normally, it takes up to 6 months of treatment to achieve its peak efficacy [8].

In group of patients followed up without therapy a spontaneous regression was noted in 32,0 % of cases, stabilization — also in 32,0 %, a progression — in 36,0 % of patients. Hence, in each third subject a course of sarcoidosis worsened.

These data provide reasonable grounds to conclude that non-interventional follow-up of patients without symptoms and pulmonary function disturbances awaiting spontaneous regression should be considered as wrong option. From our point of view GCS therapy should be initi-

ated in every patient with lung parenchymal sarcoidosis with no exception.

Table 3 summarizes the results of blood calcium measurements at Visits 1 and 2 depending on disease outcomes.

Table 3

Blood calcium level depending on outcome (M ± m)

Index	Regression (n = 94)		Stabilization (n = 35)		Progression (n = 23)	
	V1	V2	V1	V2	V1	V2
Ionized blood calcium level (mmol/l)	1,306 ± 0,006	1,298 ± 0,005 t= 1,02	1,301 ± 0,008	1,310 ± 0,009 t= 0,74	1,294 ± 0,013	1,282 ± 0,011 t= 0,70
Rate of hypercalcemia (%)	41,5 ± 5,1	39,4 ± 5,0 t= 0,29	28,6 ± 7,6	48,6 ± 8,4 t= 1,77	30,4 ± 9,6	34,8 ± 9,9 t= 0,32

Based on the concept of existing direct correlation between the level of blood calcium and the granuloma burden in sarcoidosis patients [1], we should have expected a decline of calcium concentration in disease regression, its increase — in diseases progression and no change in stable disease. However, data from table 3 demonstrate that it was not true. The concentration of calcium remained constant for 3 months. At the same time in all groups mean calcium blood level was within normal range.

The rate of hypercalcemia was unchanged both in regression and progression outcomes of sarcoidosis. In the group of patients with stable disease there was a trend towards increasing number of patients with hypercalcemia, but still this was not statistically significant.

There is an impression that hypercalcemia is completely independent of sarcoidosis, its rate and grade does not correlate with severity and course of the disease.

Apparently, along with excessive calcitriol production by activated sarcoid granuloma macrophages, there are other mechanisms of calcium metabolism disturbances in sarcoidosis, requiring further investigation.

Conclusions

1. In lung parenchymal sarcoidosis hypercalcemia is observed in average in 37 % of patients. At the same time in the vast majority of patients mild elevation of blood calcium level is registered.

2. In terms of hypercalcemia the patients with high density sarcoidosis dissemination have no differences with low and medium density dissemination patients. At the same time the calcium level in patients with more extensive lung lesions is insignificantly higher than in patients with medium and low density dissemination.

3. In 3 months of GCS therapy the majority of patients (81 %) reaches the regression of disease, 15 % — stabilization, while only 4 % of cases have the disease progression. In group of patients followed up without therapy a progression of sarcoidosis is observed in each third patient, proving that that non-interventional follow-up of patients without symptoms and pulmonary function disturbances awaiting spontaneous regression is wrong approach.

4. The rate and grade of hypercalcemia do not depend on course and outcome of the disease, remaining unchanged both at regression and progression of sarcoidosis.

5. Study results provide enough evidence to exclude hypercalcemia from this list of indications for GCS therapy

of pulmonary sarcoidosis patients at forthcoming (2016) revision of Unified protocol "Sarcoidosis".

REFERENCES

1. Sharma OP, Mihailovic-Vucinic V. Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis. Jayupsee Brothers Medical Publishers. 2014;132-137.
2. Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. Eur. Respir. Mon. 2005;32:220-232.
3. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999;160:736-755.
4. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtoryynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vyso-kospetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy "Sarkoyidoz". Nakaz MOZ № 634 vid 08.09.2014 (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Sarcoidosis". Decree of MOH of Ukraine № 634 from 08.09.2014).
5. James DG, Neville E, Siltzbach L. A worldwide view of sarcoidosis. Ann. N Y Acad. Sci. 1976;278:321-334.
6. Gavryusyuk VK, Gumenyuk GL, Merenkova YeA. Kompyuternaya tomograficheskaya densitometriya legkikh v algoritme lecheniya bolnykh sarkoidozom (Computed tomography lung densitometry in the algorithm of treatment of patients with sarcoidosis). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2015;No 1:27-31.
7. Baughman R, Rizzato G. Sarcoidosis. Calcium metabolism. New York:Taylor & Francis. 2006;635-651.
8. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Arch. Intern. Med. 1995;155:846-851.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sharma, O. P. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis [Text] / O. P. Sharma // Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Ed. O. P. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic. — Jayupsee Brothers Medical Publishers, 2014. — P. 132-137.
2. Sharma, O. P. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia [Text] / O. P. Sharma // Eur. Respir. Mon. — 2005. — Vol. 32. — P.220-232.
3. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160. — P. 736-755.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
5. James, D. G. A worldwide view of sarcoidosis [Text] / D. G. James, E. Neville, L. Siltzbach // Ann. N Y Acad. Sci. — 1976. — Vol. 278. — P. 321-334.
6. Гаврисюк, В. К. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом [Текст] / В.К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова и др. // Укр. пульмонолог. журнал. — 2015. — № 1. — С. 27-31.
7. Rizzato, G. Calcium metabolism [Text] / In: Baughman R., editor. Sarcoidosis. — 2006. — New York: Taylor & Francis. — P. 635-651.
8. Lower, E. E. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis [Text] / E. E. Lower, R. P. Baughman // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P.846-851.