

En kvinne i 40-årene med kreft, synkope og kramper

En kvinne i 40-årene med en fra tidligere kjent metastasert rectum-cancer ble innlagt etter en kortvarig episode med bevissthetsforstyrrelse og kramper. Funn og symptomer som ikke kunne forklares av hennes grunnsykdom, gjorde at vi måtte tenke i nye baner.

Kvinnen, med kjent rectumcancer med spredning, ble innlagt etter en kortvarig episode med bevissthetstap, rykninger i begge bein og fråding fra munnen. Ektemannen observerte episoden og kontaktet AMK-sentralen. Han kjente ikke puls og utførte hjer-te-lunge-redning i 20–30 sekunder før pasienten våknet til. Da ambulansen kom etter fem minutter, var pasienten våken og orientert. Hun hadde normal puls, normalt blodtrykk og normal respirasjon.

Fem måneder tidligere hadde biopsier av en polypøs tumor i rectum og videre utredning vist aggressivt infiltrerende adenokarsinom med metastaser til lever, lunge og eggstokker. Kurativ behandling var ikke mulig, og hun var blitt henvist til palliativ behandling.

Ambulansepersonellet antok at pasienten hadde hatt et krampeanfall og mistenkte at kreftsykdommen var årsak.

Ved ankomst sykehuset hadde hun blodtrykk på 120/86 mm Hg, regelmessig puls på 80 slag/min, temperatur 37,2 °C og en respirasjonsfrekvens på 20. Oksygenmetningen var 98 % på romluft. Hun hadde ikke tungebitt og heller ikke ufrivillig avgang av urin eller avføring. Ved undersøkelse var den kliniske status upåfallende, uten nevrologiske utfall.

Blodprøver viste en Hb-verdi på 10,2 g/100 ml (13,4–17,0 g/100 ml), kalium 2,8 mmol/l (3,5–5,0 mmol/l), natrium 134 mmol/l (137–145 mmol/l) og s-klorid 93 (97–107), CRP 9 mg/l (< 10 mg/l), leukocytter $9,4 \cdot 10^9/l$ (3,5–11,0 · 10⁹/l), kreatinin 53 µmol/l (45–90 µmol/l), ALAT 73 u/l (< 35 u/l), ASAT 98 (< 35) og gamma-GT 193- (< 75). Det ble også tatt arteriell blodgass, som viste pH 7,44 (7,37–7,45), pCO₂ 4,1 kPa (4,3–5,7 kPa), pO₂ 13,0 kPa (> 10 kPa), HCO₃⁻ 20 mmol/l (22–27 mmol/l) og baseunderskudd -3 mmol/l (-3–+2 mmol/l).

EKG-undersøkelse viste sinusrytme med forlenget frekvenskorrigert QT-tid (QTc-tid) på 596 millisekunder (ms), uten andre forandringer. Det var ingen U-bølger som ved hypokalemi (fig 1).

Man tolket pasientens episode med bevissthetstap og kramper som et førstegangs generalisert tonisk-klonisk anfall. Rectumcancer metastaserer hyppigst til lunger, lever og peritoneum, noe sjeldnere til skjelett, hjerne, binyrer og nyrer (1). Krampeanfall er en vanlig komplikasjon til primære og metastatiske hjernesvulster (2), og man mistenkte dette som årsak. Magnetisk resonanstomografi (MR) uten og med kontrast for å avdekke og kartlegge metastaser til hjernen ble planlagt til dagen etter.

Pasienten hadde aldri hatt hjertesykdom, bevissthetsforstyrrelser eller krampeanfall tidligere. Lang QT-tid-syndrom er forbundet med medfødt døvhets, men pasienten hadde normal hørsel. Hun brukte ingen medikamenter fast. Det ble gjort transtorakal ekkokardiografi, som var normal.

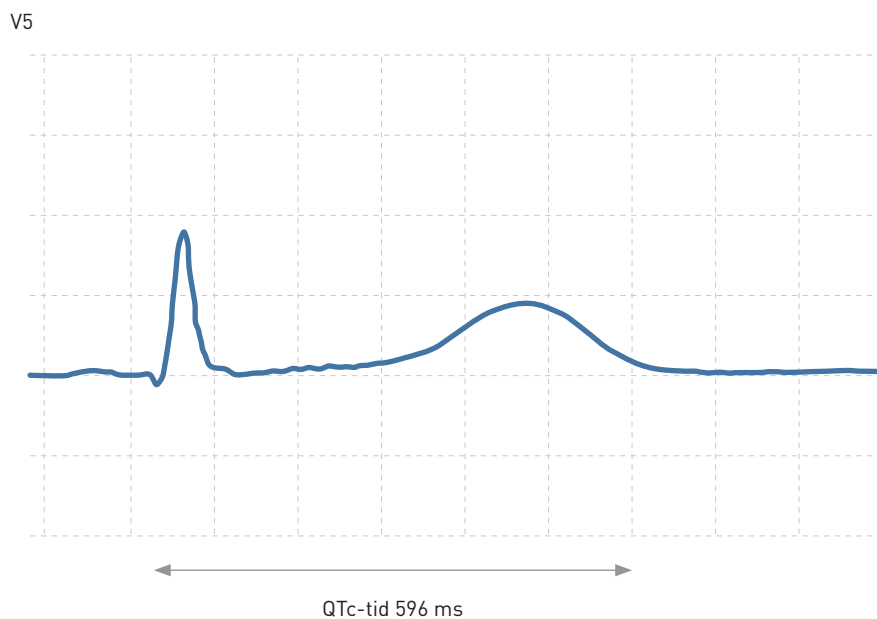
Siden hypokalemi kan forlenge QT-tiden, ble det besluttet å gi kalium. Pasienten ble overvåket med telemetri. Hun fikk intravenøs behandling med 1 000 ml NaCl tilsatt 40 mmol kaliumklorid. 12 timer senere var kaliumverdien steget til 3,3 mmol/l. Kontroll-EKG viste fortsatt forlenget QTc-tid på 596 ms. Vi vurderte da andre årsaker til den lange QT-tiden enn hypokalemi.

I løpet av det første innleggelsesdøgnet opplyste pasienten at hun tidligere hadde sagt nei takk til tilbudet om palliativ kjemoterapi for den metastaserte rectumkreften. Hun hadde oppsøkt en alternativbehandler, som tilbød «high pH cancer therapy». Pasienten fortalte at behandlingen var basert på inntak av cesium.

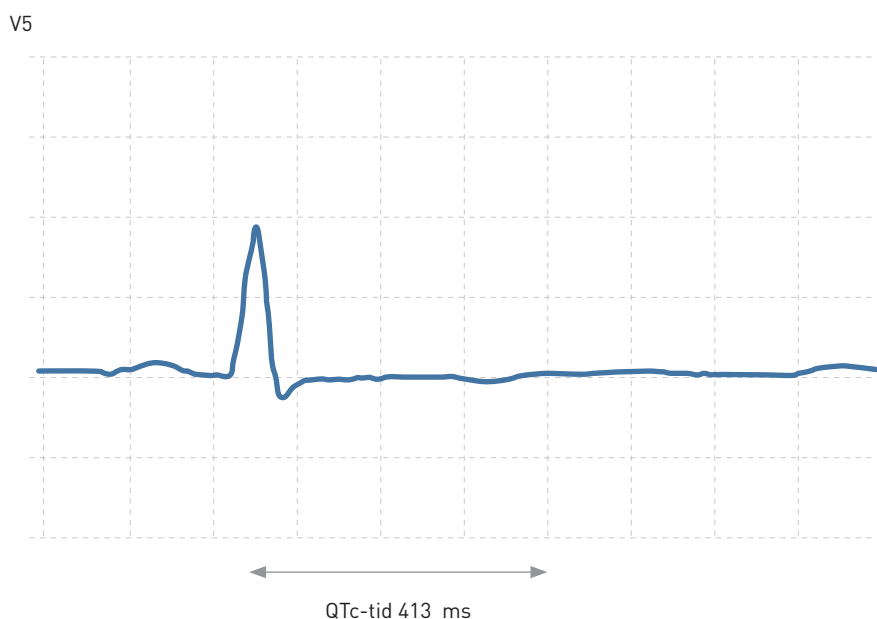
Hun skulle løse opp 60 g cesiumkarbonat i 1 l vann og innta 150 ml av denne blandingen daglig. I tillegg skulle hun bruke et mineraltilskudd ved navn «Quentin marin isotonic» og kun spise rå grønnsaker. Hun hadde startet denne behandlingen omtrent 11 dager før innleggelsen og hadde inntatt totalt ca. 100 g cesium. Hun hadde stoppet behandlingen i ett døgn på grunn av magesmerter. I tillegg hadde hun hatt parestesier i leppene og periodevis kramper i beina.

Mahad Omar Warsame
mahadwarsame@hotmail.com
Danil Gamboa
Medisinsk avdeling
Helgelandssykehuset Mosjøen

Erik Waage Nielsen
Akuttmedisinsk avdeling
Nordlandssykehuset Bodø
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø
og
Profesjonshøgskolen
Universitetet i Nordland



Figur 1 EKG-undersøkelse ved innkomst (50 mm/s)



Figur 2 EKG-undersøkelse 60 dager etter seponering av cesium (50 mm/s)

Vi søkte nå etter tilgjengelig litteratur om cesium i medisinske databaser og fant pasientens symptomer og funn beskrevet i en artikkel som det var referert til i *UpToDate* (3). Pasientens tilstand ble nå oppfattet som cesiumforgiftning med forlenget QT-tid, hjertearytmi, blodtrykksfall og bevissthets-tap med krampeanfallet. Cesiuminntaket ble stoppet. Vi satte også i gang behandling med magnesiumsulfat som arytmi profylakse.

Pasientens kaliumverdi lå under 4,0 mmol/l i flere dager etter innleggelsen, til tross for intravenøs behandling med kaliumklorid i en døgndose på 40–80 mmol. Behandlingsmålet var et s-kaliumnivå på mellom 4,5 mmol/l og 5 mmol/l. Etter ti dagers behandling hadde QTc-tiden gått ned til 456 ms og s-kalium var 4 mmol/l.

Telemetri viste ingen ventrikulære arytmier under oppholdet. MR caput, tatt dagen

etter innleggelsen, viste ikke tegn til hjerne-metastaser. Genetisk testing påviste ingen av de vanligste mutasjonene forbundet med syndromer med lang QT-tid. Etter 60 dager var QTc-tiden 413 ms (fig 2, fig 3) og s-kalium 3,5 mmol/l.

Pasienten ble rådet til å ta ny kontakt med kreftavdelingen for å få lindrende behandling. 11 måneder senere hadde hun god respons på palliativ kjemoterapi, med regresjon av metastasene.

Diskusjon

QT-tiden på EKG omfatter depolarisering, platåfase og repolarisering av det kardiale aksjonspotensialet. Forlenget QT-tid skyldes som oftest forsinket repolarisering. Normalverdier for QTc-tid er ≤ 450 ms hos menn og ≤ 460 ms hos kvinner (4).

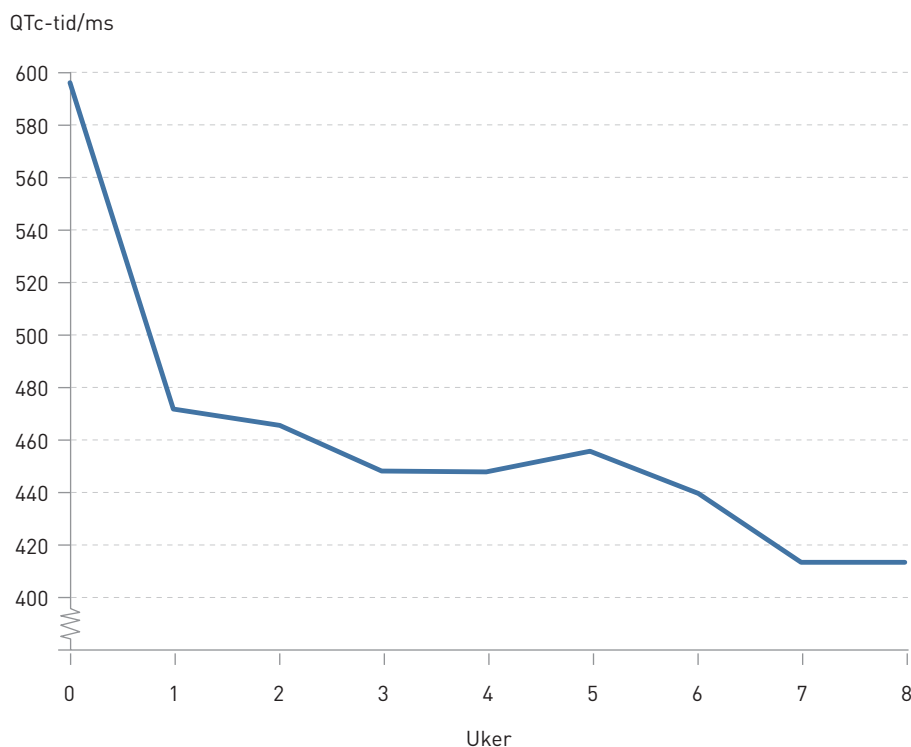
Forlenget QT-tid kan ha mange årsaker. Det er vanlig å skille mellom medfødt og ervervet lang QT-tid. Minst 12 gener med hundrevis av ulike mutasjoner er påvist å endre proteiner av betydning for både kalium- og natriumkanaler i hjertecellene. Arvegangen kan være både autosomt dominant og recessiv (5). Personer med slike mutasjoner er ofte følsomme for medikamenter som forlenger QT-tiden.

Medikamenter er den hyppigste årsak til ervervet QT-tid-forlengelse. Ved QTc-tid > 500 ms øker risikoen for arytmi, og medikamenter som øker QT-tiden må seponeres (6). Mer en 50 ulike medikamenter, mange i vanlig bruk, forlenger QT-tiden, også hos normale (7, 8). Ved samtidig hypokalemi vil risikoen for arytmi øke. Hypokalemi hos pasienter med anoreksi kan gi livstruende forlengelse av QT-tiden (9).

Forlenget QT-tid øker risikoen for torsades de pointes-takykardi, en ventrikkeltakykardi med varierende amplitude som kan gå over i ventrikkelflimmer og føre til døden. Ventrikkeltakykardi fører til dårligere sirkulasjon og redusert oksygentilførsel til hjernen. Cerebral anoksi kan gi kortvarige tonisk-kloniske krampene. Krampene kan være vanskelig å skille fra epilepsi, men har altså ulik årsak (10).

Cesium er et alkalisk metall i gruppe 1A i det periodiske system. Det har liknende kjemiske egenskaper som kalium, natrium og litium. Stabilt cesium (Cs^{133}) finnes i ulike bergarter (3). Den radioaktive isotopen Cs^{137} , som blant annet brukes i brakyterapi, en spesialvariant av strålebehandling for maligne sykdommer, var ikke den cesiumformen som ble inntatt av vår pasient.

Interessen for cesiumsalter som et anti-neoplastisk middel startet i 1980-årene, da man observerte lav forekomst av kreft i befolkninger fra områder hvor det var en høy konsentrasjon av alkaliske metaller i jordsmonnet, særlig cesium, rubidium og kalium.



Figur 3 Pasientens QTc-tid frem til åtte uker etter seponering av cesium

Tanken bak cesiumbehandling ble beskrevet i 1984 av Brewer (11). Massespektrografiske studier og isotopstudier av kalium, rubidium og spesielt cesium skal ifølge Brewer ha vist opptak i kreftceller. Opptaket av cesium skal angivelig ha økt pH-verdien i kreftcellen til 8-tallet og stanset mitosen. I 1984 beskrev Sartori 50 kreftpasienter med angivelig god femårsoverlevelse etter behandling med cesiumklorid (12). Studien er senere kritisert for alvorlige mangler – den var ukontrollert, retrospektiv og hadde svært sannsynlig et skjevt utvalg. Den kunne derfor ikke støtte bruk av cesium til mennesker (13).

Peroral behandling med cesiumsalt er heller ikke senere vitenskapelig dokumentert som virksom kreftbehandling, og den amerikanske kreftforeningen advarer mot det (14). På tross av dette anbefales cesiumbehandling i alternativmedisinske miljøer.

Nesten alt peroralt cesiumsalt absorberes og akkumuleres i nyrer, muskler, lever og erytrocytter. Cesium elimineres primært gjennom nyrene. Halveringstiden er svært lang – 45–147 dager. Det kan derfor ta flere måneder før bivirkninger i form av ventrikkeltakykardi opptrer (15). Andre bivirkninger er mageplager, orale parestesier, hypotensjon og synkope (3). Cesiumsalt gir hypokalemi og hypomagnesemi pga. forstyrret reabsorpsjon i nyretubuli.

Cesium er blitt brukt til å indukere torsades de pointes-liknende ventrikkeltakykardi i forsøksdyr (16). Stoffet blokkerer kalium-

kanaler, særlig «inward rectifier»-kaliumkanaler i hjerteceller (3). Blokaden gir forsinket repolarisering og forlenget QT-tid. Tidlige etterdepolariseringer kan i dette tilfellet gi ventrikkeltakykardi. Hypokalemi vil øke denne risikoen.

Ifølge Naranjos algoritme for vurdering av mistenkte legemiddelbivirkninger skåret vår pasient 8 poeng av 9 mulige – og cesium må klassifiseres som «sannsynlig» årsak (17).

I en oversiktsartikkel fra 2013 hevdes det at det bare er publisert ti rapporter om torsades de pointes-liknende ventrikkeltakykardi på grunn av cesiumbehandling mot kreft (18). En sykehistorie fra Canada er svært lik vår (13). Vi rapporterer så vidt vi vet det første tilfellet i Norge. Denne historien viser at alternativbehandling kan ha alvorlige bivirkninger.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mahad Omar Warsame (f. 1975)

er lege i spesialisering. Han jobbet tidligere som allmennlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Danil Gamboa (f. 1988)

er lege ved Legevakten i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Erik Waage Nielsen (f. 1956)

er overlege og professor og har europeisk intensiveksamen (EDIC 1&2).

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Compton CC. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. UpToDate. 2014. www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer [26.6.2014].
2. Drappatz J, Wen PY, Avila EK. Seizures in patients with primary and metastatic brain tumors. UpToDate. 2014. www.uptodate.com/contents/seizures-in-patients-with-primary-and-metastatic-brain-tumors/ [26.6.2014].
3. Melnikov P, Zanon LZ. Clinical effects of cesium intake. Biol Trace Elem Res 2010; 135: 1–9.
4. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet 2008; 372: 750–63.
5. Thorsen PJ, Berg A, Hoff PI et al. Risikofaktor for brå hjertedød ved lang QT-syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2515–9.
6. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF et al. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. Mayo Clin Proc 2013; 88: 315–25.
7. Bathen J, Spigset O. Lang QT-tid som bivirkning – risiko for fatale arytmier. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3432–4.
8. Credible Meds. Guest view: Combined list of all QT drugs and the list of drugs to avoid for patients with congenital long QT syndrome. www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qt-drugs/ [26.6.2014].
9. Stokke A, Julsrud J, Fosse A et al. En kvinne i 20-årene med anoreksi, hypokalemi og kramper. Tidsskr Nor Lægeforen 2011; 131: 358–60.
10. Sheldon R. Syncope diagnostic scores. Prog Cardiovasc Dis 2013; 55: 390–5.
11. Brewer AK. The high pH therapy for cancer tests on mice and humans. Pharmacol Biochem Behav 1984; 21 (suppl 1): 1–5.
12. Sartori HE. Cesium therapy in cancer patients. Pharmacol Biochem Behav 1984; 21 (suppl 1): 11–3.
13. Wiens M, Gordon W, Baulcomb D et al. Cesium chloride-induced torsades de pointes. Can J Cardiol 2009; 25: e329–31.
14. American Cancer Society, Inc. Cesium chloride. Complementary and alternative medicine. www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternativemedicine/herbsvitaminsandminerals/cesium-chloride [13.9.2013].
15. Slørdal L, Spigset O. Grunnleggende farmakokinetikk – absorpsjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 886–7.
16. Levine JH, Spear JF, Guarnieri T et al. Cesium chloride-induced long QT syndrome: demonstration of afterdepolarizations and triggered activity in vivo. Circulation 1985; 72: 1092–103.
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239–45.
18. Young F, Bolt J. Torsades de pointes – a report of a case induced by caesium taken as a complementary medicine, and the literature review. J Clin Pharm Ther 2013; 38: 254–7.

Mottatt 22.11. 2013, første revisjon innsendt 21.3. 2014, godkjent 20.8. 2014. Redaktør: Sigurd Høye.