

Diferenciální diagnóza hypokalcemie

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Ionizované kalcium hraje hlavní roli v řadě fyziologických a biochemických procesů včetně svalových stahů, srážení krve, vedení vzruchu v srdci a nervovém systému. Hypokalcemie je snížená koncentrace ionizovaného kalcia, která klesne pod hranici normální hladiny ionizovaného kalcia, jež může, ale nemusí mít klinický korelát. Jeho koncentraci ovlivňuje aktuální acidobazická rovnováha a hladina plazmatického albuminu. Regulace kalcemie je velice citlivě řízena zejména parathormonem (PTH) a vitaminem D. Nejčastějšími příčinami hypokalcemie jsou hypoparatyreóza, deficit nebo abnormální metabolismus vitaminu D a redistribuce kalcia. Ve vztahu k PTH je možné hypokalcemické stavy dělit na stavy se zvýšenou nebo sníženou koncentrací PTH. Do klinického obrazu hypokalcemie patří parestezie, karpopedální spazmy, křeče, kalcifikace bazálních ganglií, katarakta, deprese a prodloužení intervalu QT na EKG křivce.

Klíčová slova: hypokalcemie, hypoparatyreóza, vitamin D, neuromuskulární vzrušivost.

Diferencial diagnosis of hypocalcemia

Ionized calcium plays a pivotal role in many physiological and biochemical processes including the contraction of muscles, the clotting of blood and impulse conduction in the heart and nervous system. Moreover it acts as secondary messenger within the cell to initiate other cascades important for cell signaling and both exocrine and endocrine secretion. In blood calcium is found in three forms ionized (50%) protein bound (40%) and soluble complexes (10%). In normal individuals the range of serum calcium is 2,2–2,55 mmol/l. Hypocalcemia is characterized by decreased level of ionized calcium under the normal level which is usually 1,25 mmol/l. The most common symptoms relate to neuromuscular excitability. The following section groups the causes of hypocalcemia by main mechanism-lack of PTH effect, lack of vitamin D effect and binding or redistribution of calcium.

Key words: hypocalcemia, parathormon, vitamin D, neuromuscular excitability.

Interní Med. 2009; 11(11): 507–510

Hypokalcemie

Normální koncentrace celkového kalcia pro řadu fyziologických procesů v těle je nesmírně důležitá a za normálních okolností je pozoruhodně konstantní mezi 2,2–2,55 mmol/l. Hypokalcemie je snížená koncentrace ionizovaného kalcia, která klesne pod hranici normální koncentrace ionizovaného kalcia obvykle pod 1,25 mmol/l. Hladinu ovlivňuje aktuální acidobazická rovnováha, kdy acidóza zvyšuje a alkalóza snižuje koncentraci ionizovaného kalcia. Hladina ionizovaného kalcia je kritická pro řadu vitálních buněčných funkcí, jako je svalová kontrakce srdečních a periferních svalů, vedení nervových přenosů v srdci, krevní srážlivost a převod nervového vzruchu. Přibližně 50 % celkového kalcia je kalcium ionizované, zbytek je kalcium vázané na bílkoviny, převážně na albumin. Bohužel celkové kalcium je ve většině případů jediný ukazatel hladiny kalcia v klinické praxi. Z hodnoty celkového kalcia lze většinou uvažovat o hladině ionizovaného kalcia, s výjimkou hypalbuminemie, kdy hladina celkového kalcia hladině kalcia ionizovaného neodpovídá a klesá do subnormálních hodnot.

Příčiny vedoucí k hypokalcemii v klinické medicíně jsou: absence sekrece parathormonu (PTH) nebo chybné receptory pro PTH. Dále je

možnost ztráty biologického účinku PTH, snížení produkce nebo zvýšené degradace kalcitriolu, zvýšená degradace kalcidiolu, hyperkalcitonemie, zvýšené vychytávání kalcia kostí (fenomén hladové kosti), hypomagnezémie, přímá inhibice kostní resorpce, možnost hypokalcemických faktorů humorální povahy produkovanými neoplastickými buňkami a konečně sekvestrace kalcia při akutní pankreatitidě (tabulka 1). Akutní hypokalcemie spíše než chronická je viděna u kriticky nemocných pacientů. Přechodná hypokalcemie je k vidění u závažné sepse, popálenin, akutního ledvinového onemocnění a podávání většího množství citrátové krve. Jde většinou o zásah do metabolismu bílkovin – hypoalbuminemie. Rovněž léčba protaminem, heparinem nebo glukagonem může způsobit přechodnou hypokalcemii. Hypokalcemie u akutní pankreatitidy trvá jen po období akutního zánětu slinivky.

Hypoparatyreóza (HP) je klinická porucha, kdy příštítná tělíska produkují nedostatečné množství PTH k udržení hladiny extracelulárního kalcia v normální hladině. Nedostatek PTH vede ke snížené mobilizaci kalcia z kosti, resorpci kalcia v ledvinách, nedostatečné tvorbě aktivního metabolitu vitaminu D v ledvinách a tím nedostatečné resorpci kalcia střevem (2). Příčiny HP jsou vrozené chybění příštítných tělísek (dě-

dičná HP), odstranění nebo zničení příštítných tělísek, poškozená odpověď příštítných tělísek na hypokalcemii a konečně poškozená aktivita PTH na receptorech. Hypoparatyreóza se objevuje přibližně u 0,5 až 6,6 % celkových tyreoidektomií (3). Hypoparatyreóza se může objevit jako následek akumulace železa (hemochromatóza), mědi (Wilsonova choroba) nebo po radioeliminaci

Tabulka 1. Příčiny hypokalcemie

Hypokalcemie s nízkým iPTH
■ Chybění příštítných tělísek ■ Chirurgické odstranění příštítných tělísek ■ Ozáření ■ Autoimunní onemocnění ■ Hypomagnezemie ■ Porucha kalcium senzitivního receptoru
Hypokalcemie se zvýšeným iPTH
■ Nedostatek vitaminu D (malabsorpce) ■ Chronická ledvinová insuficience ■ Vitamin D rezistence (defekty receptoru pro vit. D) ■ Pseudohypoparatyreóza ■ Citrát v transfuzích ■ Inhibitory kostní resorpce (bisfosfonáty) ■ Poškozený metabolismus vitaminu D (hydantoin, ketokonazol) ■ Akutní pankreatitida ■ Hyperventilace ■ Akutní těžká onemocnění ■ Rabdomyolýza

radioaktivním jódem a vzácně jako metastáza nádoru do příštítných tělísek.

Mírná hypokalcemie s hypoparatyreózou se objevuje u mutací kalcium senzitivního receptoru. Tato mutace vede k potlačení PTH sekrece a subnormální hladině kalcia. Onemocnění se prezentuje jako **ADH (autosomal dominant hypokalcemie)** a často je pro mírnou hypokalcemii nepoznané. Biochemickou známkou onemocnění je hyperkalciurie, která se zhoršuje pokusy léčit vitaminem D a kalcem. Tato léčba může zhoršit hyperkalciurii a tím vytvořit prostředí pro nefrolitiázu a nefrokalcinózu. Je totiž poškozen rovněž kalcium senzitivní receptor v ledvinách ukazující falešně stále vyšší hladinu kalcia a tím bráníci resorpci kalcia ledvinou (4).

Destrukce příštítných tělísek na imunologické bázi se může objevit buď izolovaně, nebo jako součást polyglandulárního autoimunního syndromu typu I.

Dědičná HP se může vyskytovat samostatně bez ostatních endokrinopatií a dermatologických komplikací (**idiopatický HP**). Daleko častěji se objevuje společně s defektem thymu, kůže nebo poruchy funkce nadledvin, štítné žlázy, beta buněk nebo vaječníků (**dědičný polyglandulární autoimunní syndrom typu I**). Jak idiopatická HP, tak dědičná PHP se často projevuje v prvé dekádě života, ale může se objevit i později. Dědičná HP se může dědit jako autosomálně dominantní, autosomálně recesivní nebo vázaná na X chromozom. Příštítná tělíska mohou být kongenitálně nepřítomná a způsobená mikrodeleci na dlouhém raménku chromozomu 22q11.2 (syndrom DiGeorge).

V klinické praxi je nejčastější příčinou HP odstranění příštítných tělísek při operaci štítné žlázy (**získaná HP**). Jde o jejich náhodné odstranění při operaci štítné žlázy nebo během agresivní operace příštítných tělísek u primární hyperparatyreózy (PHPT). Symptomy HP se většinou dostaví během 24–48 hodin. Jako **tranzitorní HP** se označuje HP po úspěšném odstranění adenomu příštítného tělíska (syndrom hladové kosti, spící příštítná tělíska – sleeping parathyroid glands).

Velice zajímavou příčinou hypokalcemie je **pseudohypoparatyreóza (PHP)**, což je skupina poruch charakterizovaná biochemickým obrazem hypoparatyreózy (hypokalcemie, hyperfosfatemie) a zvýšené sekrece PTH s poškozenou odpovědí cílových orgánů na PTH. Nemocní s **pseudohypoparatyreózou typ Ia** mají poškozenou schopnost ledvin reagovat vylučováním fosfátu na PTH a rovněž vylučováním cAMP. Postižení současně mají typický fenotyp, nazývaný **Albrigtova hereditární osteodys-**

trofie –AHO. Mají charakteristický somatotyp, krátkou postavu s krátkým krkem, obezitu, kulatý obličej a brachydaktylii s abnormálně krátkým IV. a V. metakarpem a metatarzem. Může se vyskytovat abnormální dentice, podkožní kalcifikace, mentální retardace, hypertelorismus a strabismus. Mají hypokalcemii a hyperfosfatemii.

Při výskytu PHP, současné rezistenci vůči více hormonům a AHO je diagnóza PHP Ia považovaná za prokázanou. Nemocní s **PHP Ib** nemají AHO a jejich cílové tkáně jsou necitlivé pouze na PTH. Většina případů bývá sporadická. Označení **PHP Ic** je vyhrazeno pro nemocné s AHO a mnohočetnou hormonální rezistencí bez deficitu **guanyl nukleotid vázajícího proteinu** G_s a (5).

Při PHP-typu II-exogenně podávaný PTH působí zvýšené vylučování močového cAMP, ale nepůsobí zvýšení vylučování fosfátu ledvinami (6).

V kontrastu k hypoparatyreóze nedostatek vitaminu D nebo poruchy jeho metabolismu jsou daleko častější.

Vitamin D se dostává do našeho těla většinou jako prekurzor aktivních metabolitů, a to jednak jako cholecalciferol – vitamin D_3 , nebo jako ergocalciferol D_2 . Teprve metabolizací v játrech a ledvinách dochází k tvorbě aktivních metabolitů vitaminu D.

Vitamin D_3 cholecalciferol se tvoří v kůži ultrafialovým zářením. Jde vlastně o prekurzor aktivního metabolitu vitaminu D. Počátečním krokem k aktivaci vitaminu D je hydroxylace na 25. uhlíku. 25-hydroxycholecalciferol (kalcidiol) je aktivnější než vitamin D v působení na střevo a kost. Koncentrace kalcidiolu v plazmě je dobrým ukazatelem stavu vitaminu D v organizmu. Další hydroxylace se odehrává převážně v ledvinách, v mitochondriích v proximálním ledvinném tubulu, kde je 25 (OH) D 1 alfa hydroxyláza, která mění kalcidiol na vysoce aktivní vitamin 1,25 (OH) $_2D$ (kalcitriol).

Rezistence na vitamin D je velice vzácná. Hlavní účinek vitaminu D jde cestou vitamin D nukleárního receptoru a je-li mutován, je výsledkem hypokalcemie, hypofosfatemie a zvýšená hladina PTH a aktivního metabolitu vitaminu D (kalcitriolu). Nedostatek vitaminu D se vyskytuje u starších nemocných, postmenopauzálních žen se zlomeninami a u obyvatel domovů důchodců. U těchto nemocných nacházíme velice nízké hladiny metabolitu vitaminu D-kalcidiolu, jež je ukazatelem stavu vitaminu D u pacienta. Deficit aktivního metabolitu vitaminu D může být navozen i těžším chronickým onemocněním jater, renální insuficiencí nebo léčbou některými

antiepileptiky. Výrazná porucha vstřebávání vitaminu D střevem je u všech stavů malabsorpce. Nízká hladina vitaminu D může být způsobena poruchou hydroxylace v játrech nebo v ledvinách. K poklesu ionizovaného kalcia je ale třeba dlouhotrvající závažný nedostatek vitaminu D, protože sekundární vzestup PTH se snaží koncentraci kalcia udržet v normálních mezích (7).

Z dalších příčin hypokalcemie je nutné se zmínit o hypoalbuminemii, zvýšené osteoblastické aktivitě kosti (hungry bone syndrom) a hypokalcemii u těžce nemocných pacientů. U této poslední skupiny jde o nemocné s akutní pankreatitidou, u septických nemocných a nemocných s AIDS. Jde většinou o kombinaci abnormální proteinemie a sekrece celé řady cytokinů, z nichž řada se může účastnit na vzniku hypokalcemie.

U hyperfosfatemie musí hladina sérového fosforu vzrůst velmi významně, aby došlo k hypokalcemii. Retence fosfátů s poškozenou produkcí kalcitriolu vede u chronické renální insuficience k hypokalcemii. Fosfáty se velice dobře váží na kalcium, a když kalcio-fosfátový produkt dosáhne dostatečné výše, může dojít k precipitaci do měkkých tkání. Citrát brání srážení krve svojí vazbou na kalcium, může způsobit symptomatickou hypokalcemii snížením ionizovaného kalcia, i když celkové kalcium zůstane normální. Alkalóza snižuje hladinu ionizovaného kalcia jeho vazbou na albumin, ale beze změn kalcia celkového.

Je nutné se zmínit o poruchách magnezia, protože jak hypomagnezemie, tak hypermagnezemie mohou způsobit hypokalcemii a hypoparatyreózu. Magnezium je velice důležité pro sekreci a aktivaci receptorů pro PTH. Hypomagnezemie doprovází řadu stavů u nemocných léčených v nemocnici (malnutrice, pankreatitida, chronický alkoholismus, průjem, diuretika, antibiotická léčba a chemoterapie). Ztráta magnezium je možné rovněž ledvinami (např. Gitelmanův syndrom). Hypomagnezemie interferuje s účinkem PTH na kosti, ledvinách a zejména PTH aktivace adenyl cyklázy přes stimulaci G proteinu **alfa** podjednotky. Hypomagnezemie způsobuje PTH rezistenci a snižuje odpověď příštítných tělísek na hypokalcemii (8).

Neonatální hypokalcemie. Po porodu je náhle přerušena transport kalcia z matky na dítě, a tak koncentrace kalcia začíná klesat s dosažením minima 4. den po porodu. Hypokalcemie, která se objeví během 24 až 48 hodin po porodu, se nazývá časná neonatální hypokalcemie.

mie a vyskytuje se u nedonošených jedinců nebo novorozenců matek s diabetes mellitus. Hypokalcemie, která se objeví od 5. do 10. dne po porodu, se nazývá pozdní neonatální hypokalcemie. Jsou to většinou děti krmené kravským mlékem s vysokým obsahem fosforu. Léčba spočívá v podávání kalcia nitrožilně (9).

Diagnóza hypokalcemie a její příčiny je dělána na základě stanovení kalcemie, fosfatemie, PTH, albuminemie, kreatininu a aktivních metabolitů vitamínu D.

Klinický obraz hypokalcemie

Velmi důležitým faktorem je rychlost vzniku hypokalcemie. Čím rychleji se hypokalcemie vyvine, tím jsou její příznaky zřetelnější. Nejdramatičtější klinický projev hypokalcemie je tetanická křeč (karpopedální spazmy). Může se vyskytovat také laryngospasmus nebo bronchospasmus. Mohou se objevit synkopy, záchvaty typu petit mal či grand mal, porucha se může projevovat pouze jako zvýšená dráždivost či pohotovost k vyvolání křečí nebo jako deprese. Všechny tyto popisované klinické příznaky jsou odvozeny od zvýšené neuromuskulární dráždivosti, jež se demonstuje Chvostkovým

Tabulka 2. Nejčastěji užívané kalciové soli

	Obsah elementárního kalcia	Mg soli nutné k obdržení 1 g elementárního kalcia
Kalcium karbonát	40 %	2 500 mg
Kalcium fosfát	38 %	2 631 mg
Kalcium chlorid	27 %	3 700 mg
Kalcium citrát	21 %	4 762 mg
Kalcium laktát	13 %	7 700 mg
Kalcium glukonát	9 %	11 100 mg

a Trousseauovým příznakem. Při závažné hypokalcemii jsou změny na EKG křivce jako prodloužení QT intervalu. U chronické hypokalcemie nacházíme dentální abnormality. Kalcifikace bazálních ganglií a extrapyramidové příznaky jsou častější a časněji se projevují u hereditárního PHP. Mohou se vyskytovat zákalý čočky (katarakta) a změny nehtů. Jako důsledek zvýšeného nitrolebního tlaku se může nalézt edém papil. U dědičné formy PHP se nachází alopecie a kandidóza kožní, zvláště je-li spojena s polyglandulární hypofunkcí (10).

Základem léčby hypokalcemie je obnova hladiny kalcia. Hlavní léky jsou vitamin D a jeho metabolity a kalcium per os nebo nitrožilně.

U nemocných, u nichž se hypokalcemie vyvine rychle, například po operacích příštítných tělísek, je nutné podávat kalcium intravenózně (30–50 ml 10 % calcium gluconicum v 300 ml fyziologického roztoku, 10 ml 10 % calcium gluconicum je 93 mg elementárního kalcia). Intravenózní léčba je rovněž indikována při záchvatu křečí, laryngospazmu, bronchospazmu a alteraci psychického stavu. Po stabilizaci nemocného je pak možno přistoupit na léčbu per os.

Chronická léčba hypokalcemie spočívá v léčbě kalcie, vitaminem D a případně hydrochlorothiazidem. Pozor na hladinu magnézie, při jeho nízké hladině je nutno podávat nejprve hořčík.

Dva nejužívanější preparáty kalcia jsou kalcium karbonát a kalcium citrát. Kalcium karbonát obsahuje 40 % elementárního kalcia a kalcium citrát 21 %. Kalcium karbonát se užívá s jídlem a vyžaduje kyselé prostředí pro resorpci (tabulka 2). Obvykle začínáme s 500 až 1 000 mg kalcia dvakrát nebo třikrát denně. Pro lepší vstřebatelnost kalcia užíváme u nemocných s normální funkcí ledvin vitamin D₂ a především vitamin D₃. Vitamin D podáváme jako vitamin D₃ nejlépe **Vigantol 16–20 gtto** jednou týdně ráno nalačno podle hmotnosti nemocného. Vitamin D₂ (**calciferol**) je podstatně méně účinný než vitamin D₃. Po vitaminu D₃ se hladina kalcidiolu udrží po dobu 14 dnů, zatímco po vitaminu D₂ dochází po počátečním vzestupu k rychlému poklesu. Účinnost vitaminu D₂ je o 30 % nižší než vitaminu D₃. Někdy jsou ale potřeba dávky vitaminu D₃ až mezi 25 000 až 50 000 IU denně. Je nutné si uvědomit, že vitamin D₃ je skladován v tukové tkáni a má dlouhý poločas rozpadu.

Užíváme rovněž metabolity vitaminu D, a to především **kalcitriol (tbl. 0,25 a 0,5 µg) nebo alfakalcidol tbl. 0,25 a 1,0 µg** v dávce 0,5 až 2,0 µg denně zvláště u nemocných s ledvinným poškozením. Kalcitriol má rychlý nástup účinku (1–3 dny).

Při léčbě hypoparathyreózy vitaminem D je třeba být opatrný. Chybění PTH vede k hyperkalcemii a vitamin D zvyšuje vstřebávání kalcia střevem, to může vést k tvorbě kamenů v dutém systému ledvin. Podávání hydrochlorothiazidu může pozitivně ovlivnit hyperkalcemii. V dávce 25–100 mg na den u dospělých a 0,5–2,0 mg/kg a den u dětí snižuje nutnost podávání vitaminu D. Protože u nemocných s nízkým PTH je vždy hyperfosfatemie, je nutné omezit stravu bohatou na fosfáty (maso) a podávat vazače fosforu (11).

Literatura

1. Cooper MS, Gottoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008; 336: 1298–1302.
2. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863–1875.

3. Assari R, Passler C, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008; 143: 132–137.
4. Rosen CJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and disorders of mineral metabolism. Seventh Edition American Society for Bone and Mineral Research 2009.
5. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol* 2008; 626: 27–40.
6. Bayer M. Pseudohypoparathyreóza u dětí. *Osteologický bulletin* 2005; 10: 3–6.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J med* 2007; 357: 266–281.
8. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 3–17.
9. Kovacs CS, et al. Maternal-fetal calcium, and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr. Rev* 1997; 18: 832–872.
10. Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Praha: Grada Publishing 2003.
11. Shoback D. Hypoparathyroidism. *The N Engl J Med* 2008; 359: 391–403.

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 1, 128 21 Praha 2
pbrou@lf1.cuni.cz

