

Mirjana Stojković¹, Slavica Savić¹, Biljana Nedeljković-Beleslin^{1,2},
Jasmina Ćirić^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}, Božo Trbojević^{1,2}

TEŠKA NEPREPOZNATA HRONIČNA HIPOKALCIJEMIJA

Sažetak: Kalcijum je neophodan za adekvatan rad adenil-ciklaznih sistema u okviru unutarćelijskog prenosa signala, funkcionisanje ćelijskih organela, kao i za vanćelijske procese – mišićnu kontrakciju, nervnu sprovodljivost i koagulaciju krvi. U njegovoj homeostazi učestvuju parathormon (PTH) i vitamin D, delujući na kosti, bubrege i gastrointestinalni sistem. Hipokalcijemija je često kliničko stanje koje se manifestuje sniženim korigovanim/jonizovanim kalcijumom i može imati višestruke uzroke: neadekvatna sekrecija PTH ili neadekvatna aktivacija njegovog receptora, hipovitaminoza D ili smanjena aktivnost receptora vitamina D, hipomagnezija, kao i različita klinička stanja koja mogu imati ulogu u nastajanju hipokalcijemije kao što su pankreatitis, sepsa i druge teške hronične bolesti. Hipokalcijemija predstavlja potencijalno životno ugrožavajući biohemijski poremećaj koji se manifestuje različitim simptomatologijom, koja u prvom redu zavisi od brzine pada serumskog kalcijuma.

Uvod

Kalcijum je neophodan za adekvatan rad adenil-ciklaznih sistema u okviru unutarćelijskog prenosa signala, funkcionisanje ćelijskih organela, kao i za vanćelijske procese – mišićnu kontrakciju, nervnu sprovodljivost i koagulaciju krvi. U homeostazi kalcijuma, koja podrazumeva održavanje ekstracelularne vrednosti kalcijuma u uskom opsegu 2.1–2.6 mmol/L, učestvuju parathormon (PTH), 1,25-dihidroksihoalekalciferol (1,25 (OH)₂ D₃), kalcitonin, kao i sam kalcijum i fosfat preko povratnih sprega na nivou bubrega, kosti i gastrointestinalni sistem (1). Kalcijum – senzitivni receptor (CaSR) detektuje pad kalcijuma što vodi povećanju sekrecije PTH koji stimuliše reapsorpciju kalcijuma, i inhibiciju reapsorpcije fosfata na nivou tubula bubrega, povećava reapsorpciju kalcijuma (Ca) i fosfata iz kostiju i povećava 1 α -hidroksilaciju

¹ Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma.

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

25 OH D3. Aktivni, 1,25 (OH)₂ D3 povećava apsorpciju Ca i fosfata iz creva, aktivira osteoklaste, čime dalje povećava reapsorpciju Ca i fosfata iz kostiju, a na nivou bubrega ima minimalan uticaj na homeostazu Ca u smislu blagog kalciuričnog efekta. Kalcitonin inhibiše osteoklastnu resorpciju Ca, a može i ubrzati osteoplastnu aktivnost i smanjuje renalnu tubulsku reapsorpciju Ca i fosfata (2).

Hipokalcijemija je često kliničko stanje koje se manifestuje sniženim korigovanim/ionizovanim kalcijumom i može imati višestruke uzroke: neadekvatna sekrecija PTH ili neadekvatna aktivacija njegovog receptora, hipovitaminoza D ili smanjena aktivnost receptora vitamina D, hipomagnezemija, kao i različita klinička stanja koja mogu imati ulogu u nastajanju hipokalcijemije kao što su pankreatitis, sepsa i druge teške hronične bolesti.

Prikaz slučaja: Pacijent ID, 52 godine iz Beograda, primljen je na naše odeljenje zbog niskih vrednosti kalcijuma. Anamnezno, heteroanamnezno od supruge i iz donete dokumentacije se saznaje da se prve tegobe sa zdravljem javljaju 6 godina pred prijem u vidu povremenih iznenadnih gubitaka glasa, zbog čega je u više navrata pregledan od strane otorinolaringologa. Tokom sledeće godine stanje se pogoršava i dolazi do pojave napada kočenja i grčeva celog tela, zbog kojih je hospitalizovan na Klinici za neurologiju. Magnetna rezonanca endokranijuma je pokazala difuzan, slabo ograničen proces i lezije bele moždane mase nivoa okcipitalnih lobusa, centruma semiovale i duboke bele moždane mase po tipu zapaljenskog procesa, ali bez ubedljivih znakova za proboj hematoencefalne barijere – pored meningoencefalitisa, diferencijalno dijagnostički se navodi toksična encefalopatija ili leukoencefalopatija nepoznate etiologije. Po konsultaciji infektologa, lečen pod dijagnozom cerebritisa tokom pet nedelja. Budući da antibiotska terapija nije dovela do subjektivnog ni objektivnog poboljšanja stanja, a kontrolni snimak MRI nije pokazao značajnije promene u odnosu na prethodni, nastavlja da se prati pod dijagnozom leukoencefalopatije nepoznate etiologije i simptomatske epilepsije. Uvedena je antiepileptična terapija koju sve vreme redovno uzima. Između napada ima stalnu ukočenost celokupne muskulature i ograničenu pokretljivost u zglobovima koja se vremenom intenzivira. Od početka bolesti ima povremene bolove u stomaku u vidu grčeva uz tegobe sa crevnim pražnjenjem, čestim lažnim pozivima na stolicu, tečnim stolicama i, povremeno, nesvarenom hranom u stolici zbog čega je u više navrata ispitivan kod infektologa i gastroenterologa. Takođe pregledan i od strane pulmologa zbog bronhospazama i abdominalnog hirurga zbog pucanja hemoroida i abdominalnih kolika. U objektivnom statusu često opisivan kao dementan, dezorijentisan, konfuzan, bradipsihičan, dizartričan, sa rigorom vrata, distoničnog položaja ruku.

Godinu dana pred prijem stanje se značajno pogoršava. I pored povećanja antiepileptične terapije imao preko 10 napada u prethodnih 6 meseci, poslednja dva u razmaku 5 dana. Izgubio je preko 10 kg u težini. Mesec dana pred prijem stomačne tegobe se intenziviraju, grčevi su stalni, stolice su sluzave (često samo sluz), sa

primesama nesvarene hrane, povremeno tečne uz sukrvicu. Ima česte pozive na mokrenje, bez osećaja da se potpuno ispraznio. Tokom noći supruga je primetila da se povremeno zgrči i ukoči i da „krklja” pri disanju. Nedelju dana pred prijem, tokom noći se iznenada ukočio (leva ruka i vrat) i u tom položaju ostao do jutra. Pregledan u Urgentnom centru KCS gde je konstatovano febrilno stanje ($t 37.8^{\circ}\text{C}$) koje je shvaćeno kao okidač blažeg epileptičnog napada. U rutinskim biohemijskim analizama koje su urađene u narednom periodu dobijene vrednosti ukupnog Ca 0.74 mmol/L i fosfata 2.89 mmol/L, zbog čega je kao hitan prijem hospitalizovan na našem odeljenju. U ličnoj anamnezi 2001. godine ustanovljena obostrana katarakta, urađena operacija na desnom oku. U porodici negira bolesti od značaja za hereditet.

Objektivno na prijemu svestan, orijentisan, dizartričan, povišenog muskularnog tonusa sa izraženim kontrakturama u zglobovima laktova, kolena i šaka, značajno ograničenih pokreta u svim zglobovima, blede prebojene kože i vidljivih sluznica. Sem konvergentnog strabizma i katarakte na levom oku, urednog ostalog opšteg statusa. TA 140/80mmHg, puls 88/min.

Rezultati laboratorijskih analiza (tabela 1) ukazuju na normocitnu hipohromnu anemiju i negativan zapaljenski sindrom. Nema poremećaja glikoregulacije ni retencije azotnih materija, klirens kreatinina, proteinogram, lipidogram i hepatogram uredni, proteinurija u granicama referentnih. Vrednosti kreatin-kinaze (CK) na prijemu vrlo visoke, tokom hospitalizacije i započinjanja supstitucije u značajnom padu kao i vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH). Serumski magnezijum (Mg) snižen. Niske vrednosti ukupnog i jonizovanog Ca uz neadekvatno visoku kalcijuriju, povišene vrednosti fosfata uz nisku fosfaturiju. Stolica pozitivna na masti i mišićna vlakna. Koprokuulturom izolovana *C. albicans*, hemokult negativan. Rezultati hormonskih analiza pokazuju snižene vrednosti PTH, uredan tiroidni hormonski status, uredne vrednosti jutarnjeg kortizola, adekvatan skok kortizola u ACTH testu, uredne vrednosti FSH, LH, LTH i testosterona. Imunološke analize pokazuju negativna ANA, AMA, ANCA, ASMA, APA i endomizijalna At. **EKG:** sinusni ritam, fr. 95/min, levogram, QT interval produžen za datu frekvencu. **Rtg cor et pulmo:** naglašen plućni crtež, senka srca uvećana. **Kraniogram:** nalaz je u granicama normale. **Rtg kostiju:** zadebljan periost dugih kostiju, uz znake mrljaste atrofije i supkortikalne ciste na kostima šaka. **EHO vrata:** štitasta žlezda pravilnog položaja normalne veličine sa suspektim izoehogenim nodusom u desnom lobusu vel. oko 8mm. Lgl b.o., u projekciji paraštitastih žlezda nema patoloških promena. **EHO abdomena:** jetra normalne veličine i ehogenosti. Ž. kesa kontrahovana. Pankreas, slezina i oba bubrega urednih ehosonografskih karakteristika.

Tokom hospitalizacije serumski Ca na supstituciji u postepenom porastu do normokalcijemije koja je postignuta posle šest nedelja terapije (Ca 140...2.17 mmol/L, Ca^{++} 0.79 – 1.17 mmol/L) uz kalcijuriju 4.58 mmol/24h. Serumski fosfati se kreću

1.69–2.39 mmol/L (najčešće oko 2 mmol/L) uz postepeni porast fosfaturije koja je ipak održava na neadekvatno niskom nivou s obzirom na fosfatemiju (15.84 mmol/L). Mg normalizovan (0.80mmol/L), kao i vrednosti CK (2200....1013....509....50), i LDH (983....591....328). Postoji brzo, značajno subjektivno i objektivno poboljšanje stanja. Odmah po uvođenju supstitucione terapije dolazi do opuštanja mišića, normalizacije govora, crevnog pražnjenja i mokrenja, prestanka stomaćnih bolova i značajnog povećanja amplitude pokreta u svim zglobovima (uz svakodnevnu fizikalnu terapiju).

Šest meseci od hospitalizacije došlo je do potpunog povlačenja svih kontraktura, pacijent je normalno pokretan, bez značajnijih tegoba, vrednosti kalcijuma se na supstitucionoj terapiji održavaju pri donjim graničnim.

Diskusija

Hipokalcijemija predstavlja potencijalno životno ugrožavajući biohemijski poremećaj koji sa sobom nosi opasnost od ozbiljnih grešaka kako u dijagnostici poremećaja, tako i u njegovom lečenju. Prevalenca hipokalcijemije u hospitalizovanih pacijenata je oko 18%, dok se u intenzivnoj nezi može naći u čak 85% pacijenata (1).

U kostima se nalazi 98% ukupnog telesnog kalcijuma, od kojih oko 1% predstavlja kalcijum razmenjiv sa ekstracelularnom tečnošću. U ekstracelularnoj tečnosti fiziološki aktivan, jonizovani kalcijum (Ca^{++}) predstavlja oko 50% ukupnog serumskog kalcijuma; 40% kalcijuma vezano je za proteine, uglavnom albumine, a preostalih 10% se nalazi u kompleksima sa anjonima (citrati, fosfati, bikarbonati). PTH smanjuje vezivanje kalcijuma za proteine i povećava Ca^{++} . Smanjenje koncentracije albumina utiče na ukupni serumski kalcijum (1g/dL albumina vezuje 0.2 mmol/L Ca), a acidemija dovodi do smanjenja vezivanja kalcijuma za proteine i povećanja jonizovane frakcije (pad PH za 0.1 povećava Ca^{++} za 0.05 mmol/L) (3).

Težina kliničke slike hipokalcijemije zavisi od stepena i brzine pada vrednosti serumskog Ca, ali i od acido-baznog statusa, hipomagnezemije i simpatičke preosetljivosti. Simptomi se obično pojavljuju kada koncentracija jonizovanog kalcijuma padne ispod 0.7mmol/L, što obično odgovara ukupnom serumskom kalcijumu 1.7–1.87 mmol/L (3,4). Glavne kliničke manifestacije hipokalcijemije vezane su za povećanu iritabilnost centralnog i perifernog nervnog sistema. Tetanija (latentna ili manifestna) je glavna klinička manifestacija povećane neuromuskularne iritabilnosti. Javljaju se parestezije, proksimalna mišićna slabost, bolovi u mišićima, grčevi, znaci ekstrapiramidalnog sindroma (tremor, distonija, ataksija, hemibalizam, horeoatetoza), krize svesti i konvulzivni ataci u vidu različitih epileptičnih napada ili generalizovane tetanije sa toničnim spazmima. Objektivno tipičan nalaz su karpopedalni spazmi, pozitivan znak Trousseau i Chvostek i mišićna hiperrefleksija. Različiti psihijatrijski poremećaji su takođe česte manifestacije hipokalcijemije – bihejvioralne i kognitivne

izmene, pre svega poremećaj pamćenja, anksioznost, minor ili bipolarna depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaji, ređe prava psihoza, a kod starijih mentalna konfuzija i dezorijentacija. Kardiološke manifestacije se sastoje u smanjenju srčane kontraktilnosti koja vodi kongestivnoj srčanoj insuficijenciji sa ili bez hipotenzije, bradikardije i ventrikularnih poremećaja ritma, a tipičan EKG nalaz je produžen QT interval. Takođe se mogu javiti laringospazam, bronhospazam, disfagija, bilijarne i intestinalne kolike, gastrična ahloridija, malapsorpcioni sindrom (naročito vitamina B12) i ektodermalne promene (katarakta, psorijaza i ekcem) (5,6).

Dijagnoza hipokalcijemije se postavlja nalaskom sniženih vrednosti jonizovanog Ca u serumu, a u cilju određivanja etiološkog uzroka neophodne su dodatne analize (fosfati, Mg, PTH, kreatinin, vitamin D). Budući da je za brzu regulaciju koncentracije Ca najodgovorniji PTH, pojava hipokalcijemije ukazuje na poremećaj njegove homeostazne aktivnosti, te je funkcionalna klasifikacija hipokalcijemije izvršena na osnovu vrednosti PTH. (tabela 2)

Lečenje akutne hipokalcijemije podrazumeva parenteralnu primenu preparata Ca u dozi 200 mg elementarnog Ca tokom 10–20 min, koja se posle nekoliko sati može ponoviti ili se nastavlja kontinuiranom iv inf., u dozi 0.5–1.5mg/kg/h elementarnog Ca, najbolje u 5% glukozi, tokom 4–6h. Očekivani porast ukupnog Ca je za 0.5–0.57mmol/L, odnosno do vrednosti iznad 1,75mmol/L. Dalja terapija podrazumeva uvođenje vitamina D (1,25 (OH) D3 0.75–2.25mcg/d do max 4µg/d u početku lečenja teške hipokalcijemije, 1α (OH) D3, 1–3µg/d i Ca preparata per os u dozi 1000–3000 mg elementarnog Ca/dan. Pri terapiji treba kontrolisati vrednosti fosfata i biti obazriv pri supstituciji Ca ukoliko su fosfati povišeni. Štaviše, ukoliko je moguće, supstituciju Ca treba odložiti do pada fosfata na normalne vrednosti, odnosno proizvod Ca x fosfat treba držati manjim od 5.83 mmol²/L² zbog mogućnosti taloženja Ca-fosfata u mekim tkivima (3). Visina kalciurije predstavlja limitirajući momenat supstitucione terapije zbog opasnosti razvoja nefrokalcinoze i nefrokalkuloze. Povoljnost terapije hidroksilovanim formama vitamina D je brži početak dejstva i manji poluživot i, samim tim, manja opasnost od intoksikacije. Kod pacijenata sa hipoparatiroidizmom, bubrežnom insuficijencijom, zbog nemogućnosti i hidroksilacije vitamina D na 1α poziciji neophodno je koristiti ove oblike vitamina D.

Zaključak Prikazan je slučaj pacijenta sa dugogodišnjim neprepoznatim primarnim hipoparatiroidizmom i značajnom hipokalcijemijom, koja je dovela do značajnog invaliditeta, psihičkih promena i razvoja posledica, za koje će se vremenom pokazati da su u potpunosti reverzibilne. Malapsorpcioni sindrom predstavlja deo kliničke slike hipokalcijemije, kao i gastrična ahloridija. Uvođenjem adekvatne supstitucione terapije i postizanje dugotrajne normokalcijemije dovelo je do potpune normalizacije varenja i apsorpcije, korekcije normocitne hipohromne anemije koja je, bar delom, bila uzrokovana malapsorpcijom (u prvom redu vit. B12, ali i folne

kiseline i gvožđa), povlačenja kontraktura uz uspostavljanje samostalnog hoda i normalizacije psihičkog stanja.

Tabela 1

SE	40	urea	3.8	K	4.5	γ -GT	29	hemokult	-
Er	3.35	kreatinin	93	Na	144	AP	47	koprokult	cand
Hb	101	ac.uricum	125	Ca	1.49	α -amilaza	118	PTH	7
Hct	0.31	uk. prot	61	Ca ⁺⁺	0.86	U α -amilaza	85	T4	127.6
MCV	93	albumini	33	PO4	1.69	lipaza	100	TSH	1.52
Le	6.5	holesterol	4.20	Mg	0.49	LDH	983	ACTH	62.5
Tr	242	HDL	1.5	U Ca	6.31	CK	2200	kortiz	430.4
Re	0.11	LDL	2.40	UPO4	3.36	proteinurija	138	FSH	3.0
ferit.	12.1	trigliceridi	0.66	Cl	103	stolica mast	+	LH	5.7
TIBC	37.4	PTT	30.9	AST	14	miš. vlakna	+	test	24.6
glc	4.7	INR	1.03	ALT	9	skrob	-	LTH	314.4

Tabela 2 (Funkcionalna klasifikacija hipokalcijemije)

Nedostatak PTH	Neefektivan PTH	Nedovoljan PTH
Urodjeni hipoparatiroidizam	Hronična bubrežna insuf.	Teška akutna hiperfosfatemija
Stečeni hipoparatiroidizam	Nedostatak aktivnog vitamina D	Ositis fibrosa posle paratiroidektomije
Hipomagnezemija	Neefektivan aktivni vitamin D	
	Pseudohipoparatiroidizam	

Literatura

1. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336(7656): 1298–1302.
2. Rose DB. Hormonal regulation of calcium and phosphate balance. Ch 6. In Rose BD Ed. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 4th ed. New York: Mc Grow-Hill, 1994: 184–195.
3. Weiss-Gullet EM, Takala J, Jakob SM. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003. 17 (4): 632–47.
4. Pak ChYC. Calcium Disorders: Hypercalcemia and Hypocalcemia. In Kokko JP and Tannen RL eds. *Fluids and Electrolytes*. 2nd ed. W. B. Saunders Company, 1990: 616–624.
5. Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. Ch 347. In Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mc Grow-Hill, 2005: 2249–68.
6. Mrowka M, Knake S, Klinge H, Odin P. Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord*. 2004 Jun; 6(2): 85–7.
7. Goswami R, Brown EM, Kochupillai N, et al. Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism, *Eur J Endocrinol*, 2004; 150: 9–18.
8. Schott M, Scherbaum WA, Eisenbarth GS, Gottlieb P. Hypoparathyroidism and autoimmune polyendocrine syndrome. *N Engl J Med*, 2004; 351 (10): 1032–33.
9. Marx SJ. Medical progress: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000, Dec; 343: 1863–75.