

PRIMARNA HIPOKALCEMIJA SA HIPOMAGNEZIJEMIJOM

Ljilja Solomun¹, Dragica Jojić¹, Gordana Bukara-Radujković¹, Vesna Miljković¹,
Nina Marić¹, Borjana Solomun², Vanja Bobić¹

¹ Klinika za dječije bolesti, UKC RS Banjaluka

² Klinika Svjetlost, Banja Luka
Bosna i Hercegovina

Sažetak

Uvod: Poremećaji metabolizma kalcijuma i magnezijuma nisu rijetki u novorođenačkom uzrastu. Hipokalcemija i hipomagneziemija se javlja u brojnim stanjima koji su vezani za poremećaj metabolizma vitamina D i paratireoidnog hormona (PTH) ili sa nedovoljnim uvosom kalcija i magnezija. Najčešće se otkriva kod novorođenčadi majki sa diabetes melitusom, novorođenčadi sa malom tjelesnom masom, kod prematurusa, novorođenčadi sa ranom i kasnom tetanijom i konvulzijama, u malapsortivnom sindromu. Neonatalna hipokalcemija se definiše kao vrijednost ukupnog kalcija ispod 1,76 mmol/l za prematurusa i ispod 2 mmol za terminsko, ili kada je vrijednost jonizovanog kalcija 0.75 odnosno 1,1 mmol/l. Hipomagneziemija se definiše kao koncentracija magnezijuma niža od 1,2 mg/dl(0,75 mmol/L)

Cilj rada: Prikazati slučaj novorođenčeta kod kojeg se hipokalcemija uzrokovana hipomagneziemijom manifestovala neonatalnim konvulzijama te ukazati na značaj što ranije dijagnoze i adekvatnog liječenja (supsticionom terapijom kalcijuma i magnezijuma) kako bi se prevenirala neurološka oštećenja pacijenta.

Metod: Za prikaz su korišteni podaci dobijeni heteroanamnezom, neurološkim i konsultativnim pregledom (oftalmologa, endokrinologa, nefrologa, genetičara) biohemijskim ispitivanjem, elektrofiziološkim (EEG) te neuroradiološkim metodama (UZ CNS).

Diskusija: Na osnovu anamneze i svih učinjenih dijagnostičkih i biohemijskih ispitivanja, utvrđeno je da se radi o primarnoj hipomagneziemiji sa sekundarnom hipokalcemijom (HSH).

Zaključak: Stoga mjerenje koncentracije Ca i Mg u plazmi treba da bude rutinski dio laboratorijskog ispitivanja kod pacijenata sa konvulzijama kako bi se preveniralo neurološko oštećenje pacijenata ali i poremećaji drugih organa.

PRIMARY HYPOMAGNESAEMIA WITH HYPOCALCEMIA

Ljilja Solomun¹, Dragica Jojić, Gordana Bukara-Radujković, Vesna Miljković, Nina Marić¹,
Borjana Solomun², Vanja Bobić¹

¹ University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska

² Clinic Svjetlost Banja Luka

Bosnia i Hercegovina

Abstract

Introduction: The disturbances of metabolism of calcium and magnesium is not rare in the newborn age. Hypocalcaemia and hypomagnesaemia can occur in a number conditions associated with a disorder of metabolism of vitamin D and parathyroid hormone (PTH), or because insufficient calcium and magnesium intake. It is most commonly in newborns of mothers with diabetes mellitus, low birth weight and premature babies, newborns with early and late tetanus and convulsions and/or in malapsortive syndrome. Neonatal hypocalcaemia is defined as the total calcium value <1.76 mmol/l for premature babies and < 2 mmol for the term babies, or when the value of ionized calcium is 0.75 and 1.1 mmol/l. Hypomagnesaemia is defined as a concentration of magnesium <1.2 mg/dl (0.75 mmol/L)

Aim: To report case of a newborn with hypocalcaemia caused by hypomagnesaemia, manifested by neonatal convulsions. Stress point on the importance of early diagnosis and adequate treatment (substitution therapy with calcium and magnesium) in order to prevent neurological damage of the patient.

Material and Methods: The data obtained by heteroanamnesis, laboratory testing, neurological and consultative examinations (ophthalmologists, endocrinologists, nephrologists, geneticists), electrophysiological and ultrasound of central nervous system.

Discussion: Based on the anamnesis and all diagnostic and biochemical tests performed, it has been established that this is primary hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia (HSH).

Conclusion: Therefore, the measurement of plasma concentrations of Ca and Mg should be a routine part of laboratory testing in patients with convulsions in order to prevent neurological damage to patients but also disorders of other organs.

Uvod

Konvulzije se u neonatalnom uzrastu javljaju češće nego u bilo kom drugom životnom dobu. Postoji mnogo uzroka neonatalnih konvulzija, ali se u svakodnevnoj praksi sreće najčešće samo nekoliko. Veoma je važno utvrditi etiologiju konvulzija, jer određeni etiološki faktori zahtevaju specifičnu terapiju. Dugotrajne i ponavljane konvulzije mogu dovesti do oštećenja mozga. Za kontrolne mehanizme Na/K pumpe, kao i za depolarizaciju neurona, od ključnog je značaja koncentracija dvovalentnih katjona (kalcijum i magnezijum) i njihov balans na nivou ćelijske membrane. Perinatalna asfiksija, odnosno hipoksično-ishemijska encefalopatija, najčešći je uzrok konvulzija kod novorođenčeta. Konvulzije se javljaju u prvih 12 do 24 sata života. Narednih 24 do 48 sati se pojačavaju u frekvenci i intenzitetu, a nije neuobičajen ni epileptični status. Često su pridruženi i metabolički poremećaji koji doprinose težini i učestalosti konvulzivnog napada, kao što su hipoglikemija, poremećaj dvovalentnih katjona, hiperamonijemija, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona.

Različiti metabolički poremećaji mogu dovesti do konvulzija. Najčešći su poremećaji homeostaze glukoze i dvovalentnih katjona.

Hipoglikemija je najčešća kod novorođenčadi sa intrauterinim zastojem rasta, asfiksijom, majki dijabetičara. Konvulzije su retka manifestacija hipoglikemije. Za nastajanje neurološke simptomatologije najvažnija je dužina trajanja hipoglikemije, a ukoliko se jave, udružene su sa lošom prognozom. Konvulzije počinju uglavnom rano, prvog ili drugog dana života. U novorođenčadi često postoji više uzroka konvulzija, kao što su perinatalna hipoksija, intrakranijalna hemoragija, hipokalcemija ili infekcija.

Rana hipokalcemija se javlja drugog/trećeg dana života, najčešće u nedonoščeta, novorođenčeta sa malom porođajnom masom ili traumom, novorođenčeta majke sa dijabetesom i hiperparatireoidizmom.

Kasna hipokalcemija novorođenčeta nastaje u poremećajima metabolizma vitamina D, bubrežnim oboljenjima i kod novorođenčadi na veštačkoj ishrani (suboptimalni odnos kalcijum/fosfor i fosfor/magnezijum u mlijeku). Ispoljava se pojačanim tetivnim refleksima, klonusu koljena, lakta i vilice, tremorom i konvulzijama. Najčešće su fokalne konvulzije, klinički i elektroencefalografski. Odlično reaguju na primenu kalcijuma. Prognoza je dobra.

Koncentracija ukupnog kalcijuma u krvi pupčanika kod terminskog neonatusa je 2,55 mmol/L a jonizovanog Ca 1,45mmol/L.

Koncentracija jonizovanog kalcijuma u serumu kod terminskog novorođenčeta u 1. danu života je od 1,075 do 1,35 mmol/L. Za 24–36 časova ukupni Ca opada na 2,25 mmol/L a jonizovanog na 1,25mmol/L. Postepeni porast ukupnog i jonizovanog kalcijuma se dešava u narednim danima, a vrednosti se stabilizuju sa navršenom prvom nedeljom života. Neonatalna hipokalcemija je definisana kao vrednost ukupnog kalcijuma ispod 1,75 mmol/L za pretermijsko novorođenče i ispod 2 mmol/L za terminsko novorođenče ili kada je vrednost jonizovanog Ca ispod 0,75 odnosno 1,1 mmol/L. Vrednost jonizovanog Ca ima veću vrednost za procenu hipokalcemije od ukupnog serumskog Ca.

Patogeneza

Patogeneza rane neonatalne hipokalcemije nije jasna, odnosno različiti činioci i mehanizmi mogu biti odgovorni za njen nastanak. Jasno je da naglo prekidanje snabdijevanja kalcijumom preko placente, koje nastaje posle rođenja, igra presudnu ulogu. Već 24 h poslije rođenja većina prematurne novorođenčadi pokazuje povišene nivoe paratireoidnog hormona u plazmi koji se održavaju 2-3 dana, odnosno sve do korekcije hipokalcemije. Čak i prematurusi sa veoma niskom tjelesnom masom su u stanju da već od trećeg dana života značajno povećavaju nivoe 1,25 (OH)₂ D u odgovoru na hipokalcemiju.

Kasna neonatalna hipokalcemija se javlja poslije prve nedelje života kod novorođenčadi koja se hrane mliječnim formulama porijeklom od kravljeg mlijeka. Visok sadržaj fosfata u kravljem mlijeku ili pojedinim formulama adaptiranog kravljeg mlijeka dovodi do hiperfosfatemije i posljedično smanjene koncentracije kalcijuma u plazmi. Nastanku hipokalcemije kod ove odojčadi može da doprinese tranzitorni hipoparatiroidizam čemu u prilog govori izostanak očekivanog kompenzatornog porasta sekrecije PTH. Koncentracija magnezijuma u plazmi je umjereno smanjena dok su koncentracije 1,25 (OH)₂ D normalne ili blago povećane. Kod većine odojčadi, normalna homeostaza kalcijuma se uspostavlja nakon jedne ili dvije nedjelje.

Hipomagneziemija

Hipomagneziemija se definiše kao koncentracija magnezijuma niža od 1,2 mg/dl (0,75 mmol/L). Često prati hipokalcemiju. Nedostatak magnezijuma prouzrokuje smanjenu sekreciju PTH kao i rezistenciju perifernih, ciljnih ćelija na djelovanja tog hormona. Veoma je važno da se nedostatak magnezijuma prepozna, pošto je terapija hipokalcemije kod bolesnika sa hipoparatiroidizmom neefikasna sve dok se ne postigne nadoknada magnezijuma. Hipomagneziemija se otkriva kod novorođenčadi majki sa dijabetes melitusom, odojčadi sa malom tjelesnom masom za gestacijski uzrast, novorođenčadi sa ranom i kasnom tetanijom, u malapsorptivnim sindromima. Sindrom hipomagneziemije sa sekundarnom hipokalcijemijom (HSH) je genetsko oboljenje uzrokovano mutacijom gena TRPM6. Bolest se karakteriše niskom vrijednošću magnezijuma u serumu, nastalu zbog smanjene intestinalne apsorpcije (Mg²⁺), te njegove povećane renalne ekskrecije. Radi se o autosomno recesivnoj bolesti koja se ispoljava u ranom djetinjstvu konvulzijama, ili drugim znacima povišene neuromuskularne ekscitabilnosti kao rezultat nepravilne reapsorpcije magnezijuma i kalcijuma.

Identifikovana je i mutacija γ - podjedinice Na-K- ATP-aze kao uzročnika izolovane dominantne hipomagnezemije. Mutacija γ - podjedinice Na-K- ATP-aze dovodi do poremećaja kinetike aktivnosti enzima, smanjenja aktivnosti „ pumpe“, te sekundarnog smanjenja u transcelularnoj reapsorpciji magnezijuma. Postoji povezanost između koncentracije magnezijuma u serumu i lokusa glavnog sistema tkivne histokompatibilnosti kod ljudi (HLA-B35). Izraženi hormonski odgovor koji nastaje pri promjeni serumske koncentracije magnezija je mnogo slabiji nego kod drugih iona (kao što su kalcij i kalij). Ipak

brojni hormoni stimulišu reapsorpciju magnezija u bubrežima, i to: steroidni hormoni, glukagon, kalcitonin, vazopresin, paratireoidni hormon (PTH), itd. Stres izaziva djelimično sniženje koncentracije ukupnog magnezijuma u serumu, te povećanje njegove ekskrecije putem mokraće. PTH stimuliše reapsorpciju magnezijuma u bubrežima, njegovu apsorpciju u probavnom traktu i njegovo pojačano otpuštanje iz kosti. Hipomagnezemija izaziva rezistenciju na djelovanje PTH. Za razliku od nalaza kod autoimunog hipoparatireoidizma, u hipomagnezemiji nalazimo snižene vrijednosti fosfata u serumu. Koncentracija PTH u serumu, po davanju magnezijuma se obično koriguje unutar par minuta, a sama brzina korekcije koncentracije PTH upućuje na stimulirajući efekat magnezijuma u otpuštanju PTH.

Cilj

Prikazati slučaj novorođenčeta kod kojeg se hipokalcemija uzrokovana hipomagnezijemijom, manifestovala neonatalnim konvulzijama te ukazati na značaj što ranije dijagnoze i adekvatnog liječenja (supstitucionom terapijom kalcijumom i magnezijumom) kako bi se prevenirala neurološka oštećenja pacijenata.

Materijal i metode

Za prikaz su korišćeni podaci dobijeni heteroanamnezom, neurološkim i konsultativnim pregledima (oftalmolog, endokrinolog, nefrolog, genetičar) biohemijskim ispitivanjima, elektrofiziološkim (EEG), te neuroradiološkim metodama (UZ CNS).

Prikaz slučaja

U daljem tekstu prikazan je slučaj novorođenčeta sa konvulzijama kao manifestacijom hipokalcemije i hipomagnezijemije verifikovane u laboratorijskim nalazima te sa pozitivnom porodičnom anamnezom u pravcu nasljednih bolesti elektrolita. Novorođenče je rođeno 03.04.2015 godine u rađaoni ginekološko akušerske klinike u Univerzitetškoj bolnici Banja Luka. Radi se o prvom djetetu iz prve kontrolisane trudnoće. Tokom trudnoće urađena je amniocenteza (indikacija je bila starost majke) kojim je dobijen uredan muški kariotip. Porod je terminski, protekao bez komplikacija, završen prirodnim putem. Porodajna masa novorođenčeta bila je 3100g, a porodajna dužina 51cm. Po rođenju kod novorođenčeta je verifikovan frenulum lingae te epikantusi bez drugih uočljivih stigmata. U 6.danu života majka je tokom hranjenja primijetila da se novorođenče tresu cijelim tijelom i štuca, a potom su i od strane medicinskog osoblja verifikovani kratkotrajni trzaji desne strane tijela, desne polovine lica i žmirkanje u trajanju od nekoliko sekundi. Novorođenče je potom dana 10.04.2015 godine premješteno sa odjeljenja fiziološke neonatologije na odjeljenje intenzivne njege i terapije u cilju nastavka liječenja. Po prijemu novorođenče je marmorizirano, sa prisutnom perioralnom cijanozom, i trzajima desne ruke a potom i cijelog tijela. Odmah je ordinirana antikonvulzivna terapija (Phenobarbiton) uz nastavak dvojne antibiotske terapije (Penbritin, Garamycin) koja je prethodno propisana na odjeljenju fiziološke neonatologije. Na odjeljenju intenzivne njege i terapije urađeni su laboratorijski i biohemijski nalazi u kojim je verifikovana niska vrijednost serumskog kalcijuma (Ca 1,63 mmol/L), blaža anemija u krvnoj slici (Hgb 132 g/L) te mirni parametri upale (CRP 5,3 mg/L). U kliničkom nalazu kod novorođenčeta verifikuje se i stridorozno disanje (laringospazam). Po dobijanju nalaza u terapiju se potom doda Ca glukonat intravenski u adekvatnim dozama za nadoknadu. Učini se bakteriološka i dijagnostička obrada. Naknadno pristigli mikrobiološki nalazi su bili uredni. Naredna dva dana ponovljeni laboratorijski nalazi ponovo pokazuju hipokalcemiju (Ca 1,79 mmol/L a potom Ca 1,64 mmol/L). Zbog blagog porasta upalnih parametara (CRP 5,5...13,9 mg/L) antibiotska terapija se dana 12.04.2015 godine izmijeni u Meronem i Amikacin. Isti dan se u laboratorijskim nalazima veirifikuje hipomagnezijemija (Mg 0.49 mg/L) te se u terapiju uvede magnezijum sulfat intravenski u dozi za korekciju uz nastavak korekcije hipomagnezijemije te antikonvulzivne terapije (Phenobarbiton). Kako se idući dan verifikuje ponovan porast upalnih parametara (CRP 78 a potom i 79.6 mg/L) postavi se indikacija za izvođenje lumbalne punkcije. Nalaz likvora je bio uredan, kao i naknadno pristigla kultura likvora koja je bila sterilna. Nastavi se navedena dvojna antibiotska terapija koju prima tokom narednih 7 dana, na koju je dobijen pozitivan terapijski odgovor, ponovljeni laboratorijski nalazi pokazuju normalizaciju upalnih parametara (CRP 4...0,4 mg/L). S obzirom na konstantan pad elemenata crvene krvne loze (Hgb 125...116...115 g/L) ordinirana je i jedna transfuzija dekantiranih eritrocita nakon čega se vrijednosti hemoglobina normalizuju (Hgb 150g/L). Petog dana boravka na odjeljenju intenzivne njege i terapije učinjeni paratireoidni hormon je bio uredan (PTH 29 pg/mL) kao i vrijednost alkalne fosfataze koja je bila uredna za dob. Vrijednosti magnezijuma u serumu su i dalje bile niske (0.99...0.68 mmol/L) kao i vrijednosti kalcijuma u serumu (Ca 1.98) a potom je veirifikovana i hipokalcemija (Ca u urinu 0.690 mmol/L).

Kako je novorođenče bez tegoba i dobrog opšteg stanja, a konvulzivni napadi se nisu ponavljali, dana 18.04.2015 godine, novorođenče se premjesti na odjeljenje patološke neonatologije u cilju nastavka praćenja i ispitivanja. Po prijemu na odjeljenje patološke neonatologije ponovo se vrijednosti kalcijuma i magnezijuma u urinu koji su bili niski (Ca 0.160, Mg 0.20 mmol/L) te se uključi peroralna terapija Ca karbonat. Ponovljena vrijednost paratireoidnog hormona je ponovo bila u referentnim granicama (PTH 40 pg/ml). Međutim, i pored primjene peroralne terapije kalcijumom, registruju se nešto niže vrijednosti kalcijuma u serumu, te je od 14.dana hospitalizacije uključen u terapiju peroralno Mg sulfat.

Učinjena je subspecialistička obrada, kardiološki pregled kao i UZ abdomena te pregled očnog dna koji su bili uredni. UZ CNS pokaže uredan nalaz, a EEG u spontanom spavanju je bez specifičnih promjena. Zbog uočenog frenuluma lingae konsultovan je specijalista ORL te je učinjena resekcija istog.

Naknadno je u razgovoru sa majkom dobijen podatak o trnjenju ruku i nogu koje povremeno osjeća, kao i da su ona i njena majka na supstitucionoj terapiji Ca i Mg. Zbog sumnje da se radi o nasljednom poremećaju elektrolita konsultovan je pedijatar genetičar koji to i potvrdi. Novorođenče je kontrolisano i od strane nefrologa i endokrinologa koji predlože nastavak ordinirane peroralne supstitucione terapije.

U daljem toku u laboratorijskim nalazima se bilježi normalizacija vrijednosti kalcijuma, konvulzivni napadi se više nisu ponavljali, novorođenče je urednih vitalnih parametara i dobrog opšteg stanja, uz dobro tolerisanje peroralnog unosa, napreduje u tjelesnoj težini.

18. dana hospitalizacije (28.04.2015 godine) novorođenče je dobrog opšteg stanja otpušteno kući uz preporuke o ishrani, njezi, terapiji i kontrolama te uz nastavak supstitucione terapije oralnim preparatima kalcijuma i magnezijuma.

Diskusija

Kod pojave konvulzivnih napada kod novorođenčeta neophodno je odmah uraditi laboratorijske nalaze: nivo elektrolita odn. jonogram: Na, Ca, Mg i P. U slučaju verifikovane hipokalcemije neophodno je uraditi nivo paratireoidnog hormona te vrijednosti vitamina D kojim bi se isključila mogućnost hipoparatireoidizma ili nasljednog poremećaja nedostatka vitamina D. U slučaju neonatalne hipokalcemije neophodna je supstituciona terapija kako bi se prevenirale komplikacije u vidu neuromuskularne iritabilnosti, konvulzija, te tahikardije, srčane insuficijencije ili prolongiranog QT intervala. Prethodno je neophodno isključiti neurološku etiologiju konvulzivnih napada, hipoglikemiju, bubrežna oboljenja ili još niz drugih poremećaja koji mogu dovesti do istog.

Majčina hiperkalcemija uzrokovana neprepoznatim hiperparatireoidizmom suprimira paratireoidnu aktivnost kod neonatusa rezultujući hipokalcemijom. Hipokalcemija može biti neprepoznata i prolongirana. Nedostatak magnezijuma može uzrokovati konvulzije sa perzistentnim neurološkim propadanjem. Simptomatska hipomagnezijemija je povezana sa hroničnom dijarejom, protein energetskom malnutricijom, hipoparatireoidizmom, primarnim aldosteronizmom, renalnom tubularnom acidozom.

Tranzitorna hipomagnezijemija se javlja kod novorođenčadi dijabetične majke, tranzitornog hipoparatireoidizma ili majčine hipomagnezijemije. U navedenom prikazu slučaja, na osnovu anamneze i svih učinjenih dijagnostičkih i biohemijskih ispitivanja, utvrđeno je da se radi o primarnom hipomagnezijemiji sa sekundarnom hipokalcemijom. Navedeni poremećaj je rijetko oboljenje koje se manifestuje konvulzivnim napadima i slabim terapijskim odgovorom na kalcijum a pozitivnim terapijskim odgovorom na primjenu supstitucione terapije magnezijumom. U literaturi je navedeno da se primarna hipomagnezijemija javlja od 15. dana života do 4 mjeseca. Prvo se smatralo da je primarna hipomagnezijemija X vezano nasljedno oboljenje a danas se smatra da se radi o autozomno recesivnom nasljeđivanju.

U našem prikazu slučaja pacijent je imao značajnu hipokalcemiju i hipomagnezijemiju, koja je korigovana tek uvođenjem suplemenata magnezijuma, čime je i potvrđeno da se radi o navedenom oboljenju. Prethodno je dodatnim ispitivanjem isključen mogućnost drugih uzroka elektrolitnog disbalansa.

Zaključak

Brojna novorođenčad sa niskom koncentracijom kalcijuma u krvi ne pokazuju simptome hipokalcemije. Simptomi koji se pripisuju hipokalcemiji su nespecifični i obuhvataju iritabilnost, mišićne trzaje, tremor i apnoične krize. Hipokalcemija je često udružena sa hipomagnezijemijom, te se u takvom slučaju pozitivan terapijski odgovor dobija tek nakon korekcije hipomagnezijemije. Često se hipokalcemijske konvulzije pogrešno tumače kao fokalni ili generalizovani epileptički napadi što može biti uzrok zakašnjenja u otkrivanju njihovog pravog uzroka. Stoga mjerenje koncentracije kalcijuma i magnezijuma u plazmi treba da bude rutinski dio laboratorijskog ispitivanja kod pacijenata sa konvulzijama kako bi se preveniralo neurološko oštećenje pacijenata ali i poremećaji drugih organa.

Literatura

1. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336(7656):1298-302.
2. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011; 18(3):233-45.
3. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012; 58(2):158-62.
4. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
5. Zdravković D. Klinička pedijatrijska endokrinologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; Beograd; 2001.
6. Miljenović S. Protokoli u neonatologiji. Neonatalne konvulzije. Institut za neonatologiju; Beograd; maj 2003.
7. Mardešić D i sar. Pedijatrija I, II. Bolesti endokrinog sustava; Školska knjiga Zagreb; 2003; knjiga II: 581-633.