

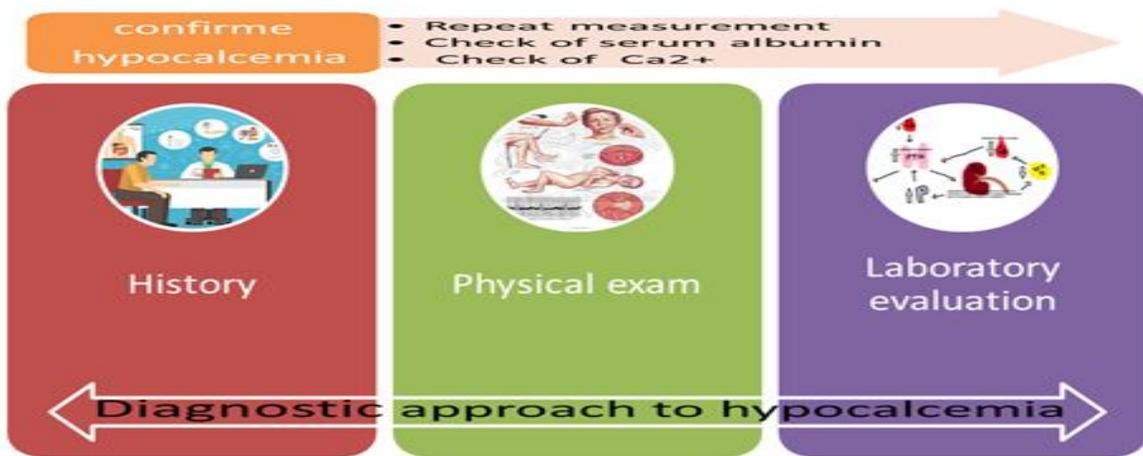
به نام خدا

برخورد تشخیصی با هیپوکالسمی

دکتر نجمه شمس پور

فوق تخصص نفرولوژی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان



اولین گام در ارزیابی بیمار با هیپوکالسمی اطمینان از صحت آزمایش و تکرار مجدد آزمایش است .

کلسیم در خون به سه فرم : باند به پروتوئین (۴۰٪) و فرم یونیزه (۴۸٪) و باند به بقیه انیونها مانند سیترات یا بیکربنات یا فسفات (۱۲٪) وجود دارد . پلازما آلبومین مسئول ۹۰٪ و گلوبولین مسئول ۱۰٪ باند به پروتوئین کلسیم است .

سه روش برای اندازه گیری کلسیم وجود دارد .

1-Total plasma or serum calcium concentration (colorimetric assays)

2-Exploited in blood gas

3-Measure the ionized calcium

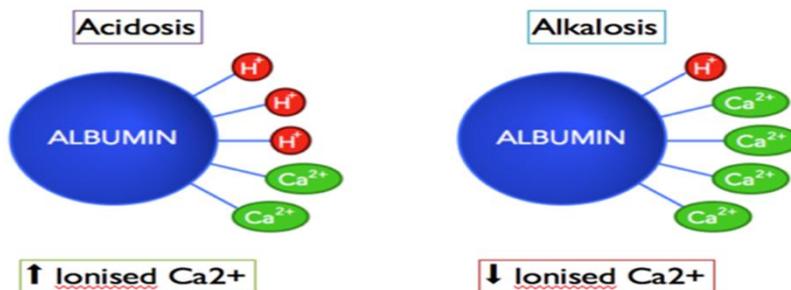
در روش اول کلسیم توتال که شامل هر سه فرم کلسیم (باند به پروتوئین و یونیزه و باند به آنیونها است) . اندازه گیری میشود .

در صورت استفاده از کلسیم توتال ابتدا باید این عدد با آلبومین سرم بیمار تصحیح گردد .

هر 1gr/dl کاهش در آلبومین سرم میزان کلسیم توتال را (0.2 mmol/l) 0.8 mgr/dl پائین تر نشان می دهد . این تغییر بدون تاثیر روی فرم کلسیم یونیزه که فرم فعال فیزیولوژیک است میباشد لذا هیچگونه علامتی از هیپوکلسمی وجود ندارد . بنابراین در بیمار با آلبومین پایین سرم کلسیم توتال اندازه گیری شده باید با کاهش آلبومین طبق فرمول زیر تصحیح گردد .

$$\text{Adjusted total calcium (mg/ dL)} = \text{total calcium (mg/ dL)} + 0.8(4 - \text{albumin (g/dL)})$$

همچنین اختلالات اسید و باز هم بر تمایل کلسیم به آلبومین تاثیر میگذارند . این نکته مهم است که تمایل کلسیم به آلبومین در حضور آلكالوز افزایش می یابد پس الكالوز تنفسی ممکن است موجب یک کاهش حاد در



کلسیم یونیزه سرم شود .

و همچنین دو نوع gadolinium-based contrast agents به نامهای gadodiamide و gadoversetamide ممکن است در اندازه گیری کلسیم توتال اختلال ایجاد کنند و باعث هیپوکلسمی کاذب شوند. پس در افرادی که این دوماه را برای انجام MRI استفاده کردند برای اندازه گیری کلسیم باید از کلسیم یونیزه استفاده کرد .

در روش اندازه گیری با ABG هم این نکته قابل ذکر است که چون هپارین استفاده شده در انجام این فرایند به یونهای مثبتی مانند کلسیم و پتاسیم و سدیم باند میشود و الکتروود حساس به یون موارد باند شده به هپارین را حس نمیکند پس در این روش مقدار های اعلام شده از مقادیر واقعی کمتر گزارش میشود .

شرح حال :

اتیولوژی هیپوکلسمی ممکن است از شرح حال کلینیکی فرد آشکار گردد بطور مثال سنی که هیپوکلسمی و علائم آن مشهود میشود اهمیت دارد. اگر هیپوکلسمی در سنین پایین رخ دهد، باید علل مادرزادی مورد توجه قرار گیرد در حالیکه اگر در یک فرد سالمند که در یک خانه سالمندان زندگی می کند، یعنی جایی که امکان دسترسی کمی به نور خورشید وجود دارد، باید کمبود ویتامین D بعنوان یک علت احتمالی مورد شک باشد.

یک شرح حال فامیلی از هیپوکلسمی ممکن است مطرح کننده علل ژنتیکی باشد. هیپوکلسمی فامیلیال کرومیک اغلب در بیماران با یک موتاسیون اکتیو در CaSR و در سودوهیپوپاراتیروئیدیسم دیده میشود. هیپوپاراتیروئیدیسم اتوایمیون هم میتواند بعنوان یک ابنرمالیتی ایزوله و یا یک تظاهر شایع از سندرم پلی گلندولار تیپ یک **polyglandular autoimmune syndrome type I** که یک بیماری فامیلیال است مشخص شود. حضور کاندیدایزیس موکوگوتائوس و نارسایی آدرنال یک بیماری **polyglandular autoimmune syndrome type I** را مطرح میکند.

از طرف دیگر، سابقه جراحی تیروئید یا پاراتیروئید یا جراحی رادیکال گردن به علت کنسرهای سر و گردن یا وجود اسکار در گردن میتواند مطرح کننده هیپوپاراتیروئید بعد از جراحی باشد. یکی دیگر از علل هیپوکلسمی پس از جراحی، سندرم استخوان گرسنه **hungry bone syndrome** است که معمولاً در دو روز اول بعد از عمل جراحی آدنوم پاراتیروئید اتفاق می افتد.

خستگی، ضعف عضلانی، گرفتگی و درد عضلانی ممکن است کمبود ویتامین D را نشان دهد. وجود اسهال مزمن با استاتوره و بیماری روده ای، مانند بیماری کرون یا پانکراتیت مزمن، ممکن است هیپوکلسمی ناشی از کمبود جذب کلسیم یا ویتامین D را نشان میدهد. درد شکمی با علائم هیپوکلسمی امکان پانکراتیت حاد را نشان می دهد.

سابقه انتقال خون مکرر برای کم خونی مزمن، یا نقص در متابولیسم آهن (مانند هموکروماتوز) و یا نقص در متابولیسم مس (به عنوان مثال، بیماری ویلسون) ویا سابقه بدخیمی تواند فرایند اینفیلتراسیون به غدد پاراتیروئید را نشان می دهد.

گاهی هم علت هیپوکلسمی با شرح حال و تست های آزمایشگاهی روتین مشخص میگردد مانند هیپوکلسمی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه یا هیپوکلسمی که ناشی از تخریب سلولی مانند آنچه در رابدومیولیز و یا سندرم

لیز سلولی اتفاق میافتد که شرح حال و تست های اولیه آزمایشگاهی برای تشخیص علت هیپوکلسمی در این بیماران کلید اصلی میباشد.

شرح حال دارویی هم در تشخیص علت هیپوکلسمی کمک کننده است . داروهایی که بعنوان علل هیپوکلسمی شناخته شده اند عبارتند از: مهار کننده بازجذب استخوانی مانند Bisphosphonates داروهایی مانند ، Denosumab و کلسی تونین و سیناکلست و شلاتور های کلسیم مانند لاکتات و سیترات و فسفات و sodium foscarnet و EDTA و همچنین داروهایی که در متابولیسم ویتامین D اختلال ایجاد میکنند مانند فنی توئین و مسمومیت با فلوراید و داروهای کموتراپی مانند 5-fluorouracil و leucovorin و همچنین دو نوع gadolinium-based contrast agents به نامهای gadoversetamide و gadodiamide ممکن است در اندازه گیری کلسیم اختلال ایجاد کنند و باعث هیپوکلسمی کاذب شوند.

معاینه فیزیکی



یافته های معاینه فیزیکی میتواند در تشخیص علت هیپوکلسمی گاهی کمک کننده باشد . بیماران با آبنرمالیتی مادرزادی میتوانند با ویژگی های بسیار متغیر، از ناتوانی های یادگیری خفیف تا طیف کاملی از ناهنجاری های مادرزادی (مثل تریاد کلاسیک شامل آنومالی های قلبی، هیپوپلاستی تیموس و هیپوکلسمی در سندرم DiGeorge) و سایر ناهنجاریها مانند شکاف کام بروز نمایند. یک استخوان متاکارپال چهارم کوتاه



(brachydactyly) یک نشانه مهم از pseudohypoparathyroidism است.

Kyphoscoliosis در یک بیمار مسن می تواند استئوپروز ثانویه را به کمبود ویتامین D یا استئومالاسیون



مزمّن نشان می دهد.

علائم عصبی مثل تحریک پذیری، علائم اکستراپیرامیدال، اختلال شخصیت، choreoathetosis و دیستونی می تواند نشانه های عصب شناختی کلسیفیکاسیون مغز و کلسیفیکاسیون در بازال گانگلیون ها باشد که نشان هیپوکلسمی مزمّن است. آب مروارید زیر کپسول هم می تواند هیپوکلسمی مزمّن را نشان دهد.

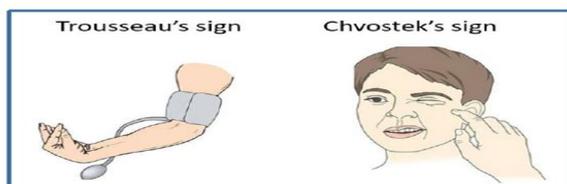


Papilledema در موارد شدید هیپوکلسمی رخ می دهد. بر خلاف علل دیگر papilledema، گاهی اوقات با افزایش فشار داخل جمجمه همراه نیست. پوست در افراد مبتلا به هیپوکلسمی مزمّن خشک، خشن و پف کرده می باشد. Hyperpigmentation و اگزما نیز ممکن است در موارد نادر اتفاق بیفتد و ممکن است تغییرات ناخن هم در هیپوکلسمی مزمّن رخ دهد.

گاهی بیمار هیپوکلسمی در معاینه فیزیکی یافته مثبتی جز Chvostek sign و Trousseau sign ندارد.

Chvostek sign عبارت است یک انقباض خفیف یا تکان خوردن عضلات دور چشم، انقباض گوشه ای از دهان و عضلات ناحیه بینی، که با ضربه زدن و دق کردن عصب جمجمه VII در کنار تراگوس گوش ایجاد میگردد، هر چند این تست بالینی در ۱۰٪ افراد نرمال هم اتفاق میافتد و در ۲۹٪ افراد با هیپوکلسمی خفیف ممکن است منفی باشد.

Trousseau sign عبارت است از یک اسپاسم کراپودال که در پاسخ به ایسکمی است در زمانی که کاف فشار خون به مدت سه دقیقه ده میلی متر جیوه بالاتر از فشار سیستولیک نگه داشته شود. این تست حساسیت و اختصاصیت ۹۰٪ برای هیپوکلسمی دارد.



ارزیابی آزمایشگاهی :

در میان تست های آزمایشگاهی که به تشخیص علت هیپوکلسمی کمک میکند اندازه گیری iPTH اغلب ارزشمند است و باید در همه بیماران انجام گردد . دیگر تست های کمک کننده شامل منیزیم سرم و کراتینین و فسفر و متابولیت های ویتامین د شامل calcitriol (1,25) و calcidiol (25-hydroxyvitamin D) و dihydroxyvitamin D و الکالین فسفاتاز و آمیلاز و میزان کلسیم و منیزیم ادرار است . این تستها بطور انتخابی بر اساس شرح حال و معاینه فیزیکی بیمار باید انجام گیرد .

: Intact parathyroid hormone (iPTH)

اندازه گیری iPTH اطلاعات کربتیکی را در بیماران با هیپوکلسمی فراهم میکند . برای تفسیر صحیح این تست باید کلسیم سرم همزمان چک شود . هیپوکلسمی بطور بالقوه ترشح PTH را تحریک میکند پس بعنوان یک نتیجه یک PTH پایین و حتی نرمال در حضور هیپوکلسمی شاهد قوی مطرح کننده هیپوپاراتیروئیدیسم میباشد .

سطح PTH در علل مختلف هیپوکلسمی متفاوت میشود بطوریکه PTH در هیپوپاراتیروئیدیسم به طور نامتناسبی با سطح کلسیم پایین یا نرمال است . در حالیکه در بیماران با نارسایی حاد و مزمن کلیه و در کمبود ویتامین د و سودو هیپوپاراتیروئیدیسم سطح PTH سرم بالاست و همچنین در بیماران با هیپومنیزمی و در بیماران با هیپوکلسمی فامیلیال اتوزوم غالب که موتاسیون اکتیو در ژن CaSR دارند سطح PTH سرم بطور تیپیک نرمال یا پایین میباشد .

: منیزیم

هیپومنیزیمی غلظت منیزیم زیر 1mg/dl (0.8 meq/l) میتواند از طریق مقاومت به PTH و یا کاهش ترشح PTH باعث هیپوکلسمی شود . منیزیم سرم باید در هر بیمار با هیپوکلسمی با علت نامشخص چک گردد . در موارد هیپوکلسمی ناشی از هیپومنیزیمی ، کلسیم سرم بعد از نرمال شدن منیزیم سرم سریعاً نرمال میگردد .

در تعداد کمی از بیماران هیپوکلسمی پاسخ دهنده به منیزیم ممکن است منیزیم سرم نرمال باشد . در این بیماران کمبود منیزیم در بافت ها و سلول ها محتمل است . بنابراین دادن ساپلمنت منیزیم در بیماران هیپوکلسمی با علت نامشخص که یک وضعیت هیپومنیزیمی محتمل مانند سوجذب یا مصرف الکل دارند حتی در حضور منیزیم نرمال سرم اندیکاسیون دارد .

فسفات :

سطح فسفات بر حسب اتیولوژی هیپوکلسمی ممکن است پایین یا نرمال یا افزایش یافته باشد .

هیپرفسفاتی در همراهی با هیپوکلسمی در نارسایی کلیه و افزایش تخریب سلولی و یا در هیپوپاراتیروئیدیسم (کمبود PTH) و یا سودوهیپوپاراتیروئیدیسم (مقاومت به PTH) دیده میشود .افزایش فسفات بیشتر بدلیل نقص در اثرات تحریکی PTH روی دفع فسفات در ادرار و با یک کسر دفع نامتناسب پایین فسفات همراهی دارد . فسفات سرمی پایین نشان افزایش ترشح PTH است که در همراهی با هیپوکلسمی نشان دهنده هیپر پاراتیروئیدیسم ثانویه است و همچنین در موارد اختلال در جذب یا متابولیسم ویتامین د و یا کاهش فسفات در رژیم غذایی هم دیده میشود که این مورد آخر ناشایع میباشد .

سطح سرمی نرمال فسفات در همراهی با هیپوکلسمی در کمبود منیزیوم یا کمبود خفیف ویتامین د دیده میشود .

ویتامین د :

کمبود ویتامین د ترشح PTH را بواسطه کاهش در کلسیم سرم افزایش میدهد . بخاطر کاهش در بازجذب کلسیم روده و درجات کمتر بخاطر اینکه خاصیت مهار کلسیتریول از روی تولید PTH برداشته میشود در کمبود ویتامین د ترشح PTH افزایش مییابد .

کمبود ویتامین د همچنین بازجذب فسفات روده ای را کاهش می دهد و ازطرفی افزایش ترشح PTH دفع ادراری فسفات را افزایش می دهد و سطح سرمی فسفات را کاهش می دهد .

اندازگیری 25-hydroxyvitamin D اطلاعات بیشتری از کمبود ویتامین د را نسبت به اندازگیری - 1-25 dihydroxyvitamin D فراهم میکند . زیرا افزایش ترشح PTH تحریک شده با هیپوکلسمی تولید 1-25dihydroxyvitamin D را در بیماران بدون بیماری کلیوی تحریک میکند .بنابراین در افراد با کمبود ویتامین د 25-hydroxyvitamin D پایین است در حالیکه 1-25dihydroxyvitamin D ممکن است نرمال، پایین و یا بالا باشد ،برخلاف آن در بیماران با هیپوپاراتیروئیدیسم

25-hydroxyvitamin D نرمال دارند در حالیکه 1-25dihydroxyvitamin D پایین دارند .

علل کمبود ویتامین D را در بیشتر موارد میتوان با شرح حال و یا یافته های کلینیکی افتراق داده شود بطور مثال کمبود دریافت ویتامین D در رژیم غذایی یا کمبود مواجهه با نور خورشید یا سوجذب یا درمان با فنی توئین با شرح حال مشخص میشود.

پترن های زیر که در متابولیسم ویتامین D و فسفات در بیماران با هیپوکالسمی و افزایش ثانویه در PTH دیده می شود ممکن است به علت زمینه ای ایجاد هیپوکالسمی اشاره نماید .

یک غلظت سرمی پایین در 25-hydroxyvitamin D در بیمار با هیپوکالسمی و هیپوفسفاتی معمولاً کاهش دریافت یا جذب ویتامین D را در همراهی با کاهش تولید در پوست ویتامین D را نشان میدهد . احتمالات دیگر درمان با فنی توئین ، بیماریهای هپاتوبیلیاری ، سندرم نفروتیک که پروتوئین باند به ویتامین D در ادرار دفع میشود و یا بیماری فامیلیال نادرریکتر تایپ 1B که با عدم عملکرد 25-hydroxylase در کبد است مطرح هستند .

ترکیب سطح پایین یا نرمال 25-hydroxyvitamin D و غلظت پایین 1-25dihydroxyvitamin D و سطح فسفات پایین مطرح کننده حضور 1 vitamin D-dependent rickets می باشد که بعلت کمبود 1-alpha-hydroxylase کلیوی است و pseudo-vitamin D deficient rickets هم نامیده می شود .

یک بیماری که در کودکی و در همراهی با یک نقص در رسپتور ویتامین D دیده می شود ریکتر مقاوم به ویتامین D ارثی Hereditary vitamin D-resistant rickets که همچنین vitamin D-dependent rickets, type 2 نامیده میشود است. این بیماری در بیماران هیپوکالسمی با فسفات پایین و 1-25dihydroxyvitamin D بالا باید مورد شک قرار گیرد .

تست های تشخیصی دیگر :

دیگر تستهایی که ممکن است در تخمین علت هیپوکالسمی کمک کننده باشد شامل الکالین فسفاتاز، آمیلاز سرم ، کلسیم و منیزیم در ادرار ۲۴ ساعته است .

یک افزایش در الکالین فسفاتاز در استئومالاسی (نتیجه کمبود شدید ویتامین د و هیپر پاراتیروئیدیسم ثانویه) شایع است. همچنین در متاستازهای استئوبلاستیک استخوان نیز که بخاطر رسوب کلسیم در متاستاز استخوانی هیپوکلسمی داریم، الکالین فسفاتاز بالا است.

آمیلاز سرم در پانکراتیت حاد افزایش مییابد اما در پانکراتیت مزمن بطور ضعیف افزایش می یابد.

کمبود کلسیم در ادرار در بیماران هیپوپاراتیروئیدیسم درمان نشده یا کمبود ویتامین د درمان نشده اتفاق می افتد.

ارزیابی منیزیوم ادرار در افراد با هیپومنیزمی کمک کننده است. در هیپومنیزیومی افزایش در منیزیوم ادرار نشان از دست دادن منیزیوم از راه کلیه دارد. شمارش T-cell در شک به DiGeorge syndrome که در ان لنفوپنی T-cell بطور شایع وجود دارد کمک کننده است. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analyses میتواند

22q11.2 deletion را تأیید کند.

پاراکلینیک های دیگر:

ECG باید در افراد با هیپوکلسمی جهت ارزیابی آریتمی و بررسی وجود prolonged QT intervals انجام گیرد.

X-rays باید در موارد شکستگی و یا علایمی از استئومالاسی مشاهده میشود انجام گیرد.

Isotope bone scans باید در موارد شک به متاستاز در مالیگننسی در بیماران هیپوکلسمی انجام گیرد.

الگوریتم تشخیصی هیپوکلسمی:

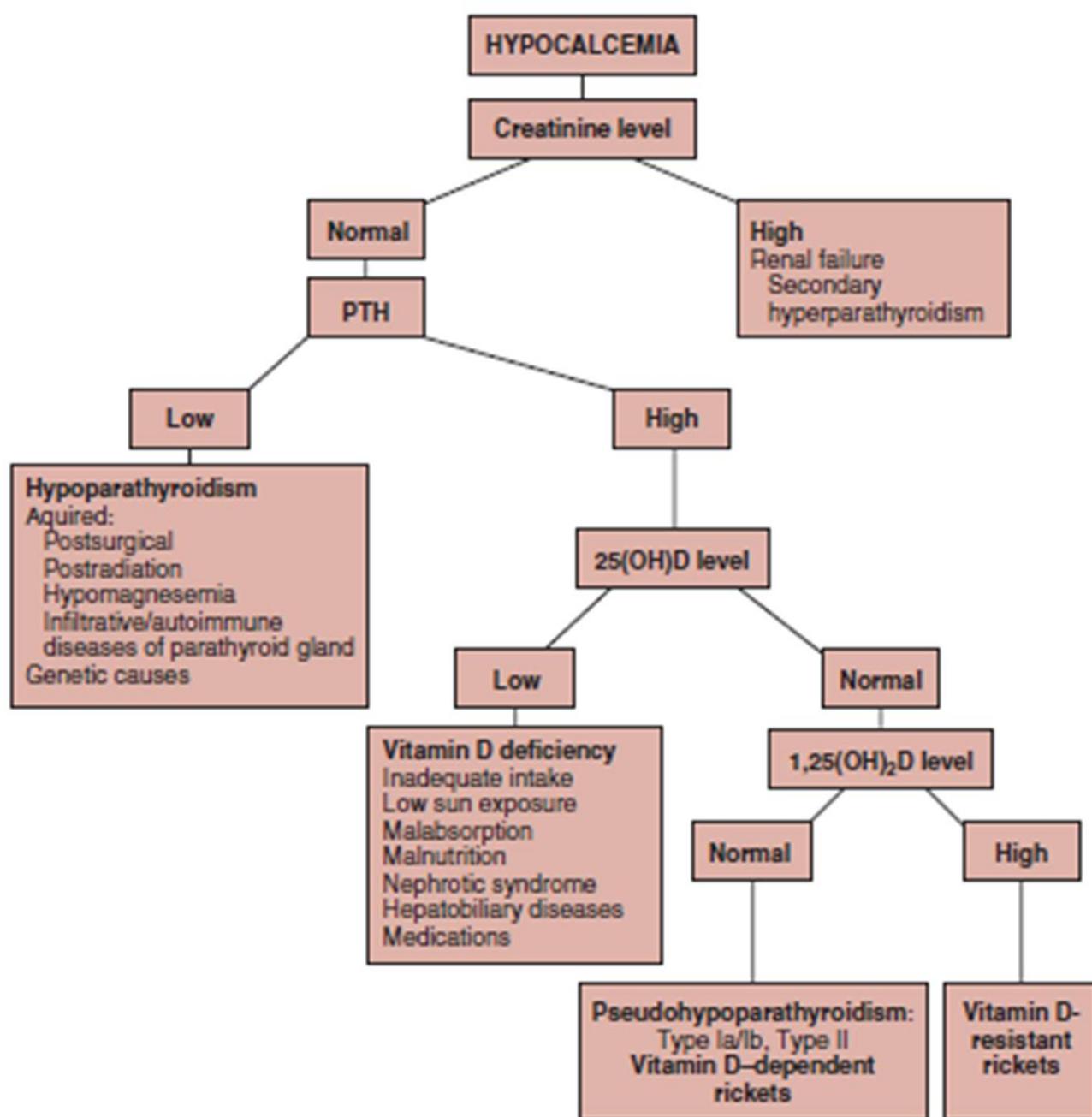


Figure 19.3 Algorithm for evaluation of hypocalcemia.

REFERENCES

- 1- Dolores M. Shoback . Hypoparathyroidism in the Differential Diagnosis of Hypocalcemia . in *The Parathyroids (Third Edition)*, 2015.
- 2- David Goltzman . Diagnostic approach to hypocalcemia . updated: Fri Sep 2018 .
- 3- Shoback D. Hypocalcemia: Definition, etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th, Rosen CJ. (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Hoboken, NJ 2008.
- 4- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336:1298.
- 5- Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the Critically Ill patient. *J Intensive Care Med* 2011.
- 6- W. Charles O'Neill . Targeting serum calcium in chronic kidney disease and end-stage renal disease: is normal too high? *Kidney International* (2016) 89, 40–45;
- 7- Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31–38.
- 8- Khan, A, Fong, J. "Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care". *Can Fam Physician.* vol. 58. 2012. pp. 158-62.
- 9- Moore EW: Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest*49:318–334, 1970.
- 10- Mirosław J. Smogorzewski , Jason R. Stubbs ,Alan S.L. Yu . Disorders of Calcium, Magnesium, and Phosphate Balance . CHAPTER 19 . *BRENNER & RECTOR'S THE KIDNEY* .Tenth Edition .2016 .p;603

- 11- Guise TA, Mundy GR. Clinical review 69: evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1473-1478 .
- 12- Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009;19(9):967-73.
- 13- Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:138.
- 14- Kido Y, Okamura T, Tomikawa M, et al. Hypocalcemia associated with 5-fluorouracil and low dose leucovorin in patients with advanced colorectal or gastric carcinomas. *Cancer* 1996; 78:1794.
- 15- Prince MR, Choyke PL, Knopp MV. More on pseudohypocalcemia and gadolinium-enhanced MRI. *N Engl J Med* 2004; 350:87.
- 16- Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009;27(6):635-42.
- 17- James L. Lewis and al . Hypocalcemia .Last full review/revision March 2018 .
- 18- Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310:1221.
- 19- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 20- Holick, MF, Binkley, NC, Bischoff-Ferrari, HA, Gordon, CM, Hanley, DA, Heaney, RP, Murad, MH, Weaver, CM. "Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline". *J Clin Endocrinol Metab.* vol. 96. 2011. pp. 1911.
- 21- Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, et al: Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 338:653–661, 1998.

22- Smallridge RC, Wray HL, Schaaf M. Hypocalcemia with osteoblastic metastases in patient with prostate carcinoma. A cause of secondary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1981; 71:184.

23- Herwadkar A, Gennery AR, Moran AS, Haeney MR, Arkwright PD.

Association between hypoparathyroidism and defective T cell immunity in 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Pathol* 2010;63(2):151-5.

24- Eryol NK, Colak R, Ozdoğru I, Tanriverdi F, Unal S, Topsakal R, et al. Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia. *Am J Cardiol* 2003;91(6):750-2.