

Hypokalciémia u detí – diagnostika a manažment

MUDr. Lubica Tichá, PhD., MPH, prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc.

Det'ská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2024;25(1):36-39

Úvod

Hypokalciémia u detí je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý môže viesť k náhlym poruchám srdcového rytmu a akútnemu stridoru (zvyčajne pri hodnote celkového vápnika < 1,5 mmol/l). Závažnosť hypokalciémie varíruje od miernych a asymptomatických foriem až po život ohrozujúce.

Hypokalciémia sa definuje ako pokles koncentrácie sérového Ca pod 2,25 mmol/l pri normálnej albuminémii, resp. hodnota ionizovaného Ca²⁺ pod 1,1 mmol/l v závislosti od pH krvi (pokles ionizovaného kalcia pri alkalóze a vzostup pri acidóze o 0,21 mmol/l na 0,1 zmenu pH).

Etiológiu možno určiť na základe klinickej anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a laboratórnych vyšetrení vrátane sérového PTH, vitamínu D a ďalších relevantných parametrov.

Prevalencia hypokalciémie sa líši v závislosti od veku pacienta a základnej etiológie. Približne jedna tretina nedonosených detí a väčšina detí s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou vyvinie nízke sérové koncentrácie vápnika počas prvých dvoch dní života. Najčastejšou genetickou príčinou hypokalciémie je syndróm delécie 22q11.2 (DiGeorge), ktorý sa vyskytuje u 1 zo 4000 až 5950 živonarodených detí (1).

Patofyziológia

V organizme sa vápnik vyskytuje v dvoch formách: vo voľnej (ionizovanej) a viazanej. Len približne 50 % cirkulujúceho vápnika je vo fyziologicky voľnej forme. Referenčné rozmedzie ionizovaného vápnika je 1 – 1,25 mmol/l. Zvyšok je buď viazaný na bielkoviny (40 %), a/alebo v komplexe s aniónmi (10 %, s hydrogénuhličitanmi, citrátmi a fosfátmi). Koncentrácia ionizovaného vápnika sa mení v závislosti od aktuálnej sérovej hodnoty albumínu, pH krvi, fosfátov, horčíka a bikarbonátov. Treba pamätať, že

Tabuľka 1. Príčiny hypokalciémie u detí podľa Goltzmana (2)

Nízky PTH (hypoparatyreóza)	
Porucha syntézy alebo sekrécie PTH	
<i>Genetické príčiny</i>	
• DiGeorgeov syndróm (MIM#188400, MIM#601363)	
• genetické mutácie interferujúce s produkciou PTH (autozomálne dominantné, autozomálne recesívne)	
• HDR syndróm (hypoparatyreóza, hluchota, renálne anomálie, MIM#146255)	
• Sanjadov-Sakatiho syndróm (MIM#241410) alebo Kennyho-Caffeyho syndróm (MIM#244460, MIM#127000)	
• mutácie CaSR a súvisiacich proteínov (autozomálna dominantná hypokalciémia, MIM#601198; MIM#615361)	
• mutácie zasahujúce do vývoja prištítnych teliesok (X-viazané; MIM#307700)	
• mitochondriálne poruchy (napr. MELAS syndróm, MIM#540000; Kearnssov-Sayreov syndróm, MIM#530000; deficit mitochondriálneho trifunkčného proteínu, MIM#609015)	
<i>Autoimunitné príčiny</i>	
• APS1 (tiež známy ako syndróm APECED, MIM#240300)	
<i>Iné</i>	
• operácia prištítnych teliesok alebo štítnej žľazy	
• infiltrácia prištítnych teliesok (napr. preťaženie železom)	
Vysoký PTH	
Nedostatočný príjem vápnika alebo črevná absorpcia	
Nedostatočný príjem vitamínu D, črevná absorpcia a/alebo dermálna syntéza	
Poruchy metabolizmu vitamínu D	
Porucha funkcie pečene	
• závažné ochorenie pečene	
• lieky zvyšujúce aktivitu cytochrómu P450, ktoré urýchľujú katabolizmus vitamínu D na neaktívne metabolity (napr. antikonvulzíva, izoniazid a rifampín)	
Poškodenie funkcie obličiek	
Genetické poruchy	
Nedostatok 25-hydroxylázy (MIM#600081)	
Nedostatok 1-alfa-hydroxylázy (MIM#264700, predtým známy ako krivica závislá od vitamínu D typu 1 alebo krivica s deficitom pseudovitamínu D)	
Zvýšený katabolizmus vitamínu D (MIM#619073, pre aktívne varianty v géne CYP3A4)	
Poruchy pôsobenia vitamínu D	
• dedičná rezistencia na vitamín D (MIM#277440, predtým známa ako krivica typu 2 závislá od vitamínu D)	
• rezistencia koncového orgánu voči PTH (pseudohypoparatyreóza)	
– typ 1 (1a MIM#103580, 1b MIM#603233 a 1c MIM#612462)	
– typ 2 (MIM#203330)	
Iné (zmiešané) príčiny	
• syndróm hladných kostí	
• osteopetroza	
• sepsa alebo akútne závažné ochorenie	
• hyperfosfatémia	
• alkalóza	
• intravenózne prípravky s citrátom alebo laktátom	
• pankreatitída	
• otrava fluoridmi	
Lieky: bisfosfonáty, kalcimimetiká (cinakalceť), foskarnet a niektoré chemoterapeutiká	
Hypomagneziémia (vrátane genetických porúch, MIM#602014 a ďalších)	
APCED – syndróm autoimunitnej polyendokrinopatie-kandidózy-ektodermálnej dystrofie (APECED), APS1 – autoimunitný polyglandulárny syndróm typu 1, CaSR – calcium-sensing receptor, MELAS – mitochondriálna encefalomyopatia s laktátovou acidózou, PTH – parathormón	

kalcímiu ovplyvňuje podanie krvných produktov obsahujúcich citrát a tiež voľné mastné kyseliny v parenterálnej výžive.

Vápnik je nevyhnutný pre mnohé kritické fyziologické funkcie a jeho extracelulárne koncentrácie sa musia udržiavať v úzkom rozmedzí. Na homeostáze vápnika sa podieľa črevo, kosť a obličky, ktoré reguluje parathormón (PTH) a 1,25-dihydroxyvitamín D.

Koncentrácia vápnika v sére je rozhodujúca pre mnohé dôležité biologické funkcie:

- neuromuskulárne – vedenie nervových impulzov, kontrakcia hladkého svalstva a myokardu
- mineralizácia skeletu
- stabilizácia membrán ako súčasť fosfolipidov a proteínov
- koagulačná kaskáda
- druhý posol pre niektoré hormóny (inzulín, aldosterón, neurotransmitery)
- sekrečná činnosť exokrinných žliaz
- pohyblivosť spermií a oocytov
- aktivácia viacerých kaskád bunkových enzýmov

Klinické prejavy

Ku klinickým symptómom hypokalcémie patrí:

- zvýšená neuromuskulárna dráždivosť
- tetánia, generalizované a/alebo fokálne kŕče
- psychogénne poruchy
- intrakraniálne depozity vápnika
- bradykardia
- katarakta
- abnormality zubov, xerodermatóza, alopecia

Hypokalcémia sa podľa klinických symptómov klasifikuje ako:

1. asymptomatická s laboratórnym nálezom hypokalcémie
2. stredne ťažká hypokalcémia (celkový vápnik < 1,8 mmol/l) s miernymi klinickými prejavmi, ako sú napr. parastézie
3. ťažká hypokalcémia (celkový vápnik < 1,6 mmol/l) sprevádzaná závažnými celkovými symptómami (kŕče, arytmie) – stav vyžaduje okamžitú hospitalizáciu, monitorovanie pacienta a intravenóznou substitúciu vápnika.

Tabuľka 2. Novorodenecká hypokalcémia (2)

Včasná prechodná hypokalcémia (do 72 hodín života) (prudký pokles koncentrácie vápnika po narodení)

Maternálne faktory	diabetes mellitus
	toxémia
	závažný nedostatok vitamínu D
	antikonvulzíva
Neonatórne faktory	hyperparatyreóza
	nedonosenosť
	nízka pôrodná hmotnosť
	perinatálny stres, asfyxia
	sepsa
	syndróm respiračnej tiesne

Neskorá prechodná hypokalcémia

	rezistencia nezrelých renálnych tubulov na PTH
	vysoký príjem fosfátov z mliečnej výživy na báze kravského mlieka

Pretrvávajúca hypokalcémia

Obrázok 1. Pozitívny Chvostekov a Trousseauov príznak (3)



Vľavo pozitívny Chvostekov príznak: záškľby tváre vľavo po poklepe na n. facialis. Vpravo Trousseauov príznak: karpopedálny spazmus po ischémií vyvolanej tlakomerom nafúknutým nad systolický krvný tlak na 3 minúty.

Všetky deti so symptomatickým alebo závažným poklesom sérovej koncentrácie vápnika treba hospitalizovať a konzultovať detského endokrinológa.

Príčiny hypokalcémie

Príčiny hypokalcémie v detskom veku sú rôznorodé v závislosti od veku dieťaťa (tabuľka 1) (2).

Nízku koncentráciu vápnika v sére môže zapríčiniť nedostatočná sekrecia PTH, rezistencia na PTH, nedostatok vitamínu D či rezistencia na vitamín D a/alebo porucha metabolizmu horčička, zriedkavejšie extravaskulárne ukladanie vápnika. Osobitnou skupinou je novorodenecká hypokalcémia (tabuľka 2) (2).

Pri pátraní po príčine hypokalcémie sa opierame o racionálny diferen-

ciálno- diagnostický postup zahŕňajúci anamnézu, fyzikálne vyšetrenie a sériu laboratórných vyšetrení.

Diagnostika

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Etiológia hypokalcémie môže byť zjavná už z dôkladnej klinickej anamnézy. Pozitívna rodinná anamnéza a výskyt hypokalcémie u viacerých členov rodiny poukazuje na genetickú príčinu. Získaná hypoparatyreóza môže byť dôsledkom chirurgického alebo autoimunitného poškodenia príštinných teliesok. Hypokalcémii môžu tiež spôsobiť niektoré lieky.

Pri fyzikálnom vyšetrení sa treba zamerať na známky neuromuskulárnej

Tabuľka 3. Laboratórne nálezy pri diferenciálnej diagnostike hypokalciémie (2)

	PTH	Ca	P	Mg	25(OH)D	1,25(OH)2D	kreatinín
Hypoparatyreóza	↓	↓	↑	N	N	N, ↓	N
Aktivačná mutácia Ca-sensing receptora	N, ↓	↓	↑	N	N	N	N
Hypomagneziémia	N, ↓	↓	N	↓	N	N	N
PTH rezistencia (pseudohypoparatyreóza)	↑	↓	↑	N	N	N, ↓	N
Nedostatok vitamínu D	↑	↓, N	↓, N	N	↓	N, ↑, ↓	N
Chronické ochorenie obličiek	↑	↓	↑	↑, N	N, ↓	↓	↑

dráždivosti (tetánia, Chvostekov príznak, Trousseauov príznak (obrázok 1), pares-tézia, laryngospazmus, známky rachitídy, dysmorfne rysy) (3).

Laboratórne vyšetrenia

Prvým krokom v laboratórnej diagnostike je opakované vyšetrenie krvi na potvrdenie hypokalciémie. Ionizovaný vápnik je zlatým štandardom na posúdenie metabolizmu vápnika. Vyšetrenie ionizovaného kalcia potvrdí/vylúči pravú hypokalciémiu pri hypoalbuminémii, chudobnej klinickej symptomatológii alebo ľahko zníženej sérovej koncentrácii vápnika.

Za kľúčové laboratórne vyšetrenie sa považuje stanovenie intaktného paratyroidného hormónu (iPTH), ktoré zásadným spôsobom určí ďalší diferenciálno-diagnostický postup a príčinu hypokalciémie. Cílené laboratórne vyšetrenia na určenie etiológie zahŕňajú vyšetrenie sérového horčíka, kreatinínu, fosforu, metabolitov vitamínu D (kalcidiol a kalcitriol), alkalickú fosfatázu a renálnu exkréciu vápnika a horčíka (tabuľka 3) (2).

Racionálny diferenciálno-diagnostický algoritmus pri vyšetrení hypokalciémie je znázornený na obrázku 2 (4).

Laboratórne známky hypofosfatémie so zvýšenou alkalickou fosfatázou a sekundárnou hyperparatyreózou sú prítomné pri hypokalciemickej rachitíde. Dôležité je vyšetrenie metabolitov vitamínu D – 25(OH)D a 1,25(OH)2D. Hereditárne formy hypofosfatemickej rachitídy sa nespájajú s poruchami sérového Ca.

Ak sú hodnoty 25(OH)D nízke, ide o **D vitamín deficitnú rachitídu**. Táto môže byť spôsobená nízkym príjmom vitamínu D, nedostatočným slnením (hlavne u tmavých detí), malabsorpciou pri gastrointestinálnych, ev. hepatobiliárných ochoreniach, ev. príjmom liekov, ktoré inhibujú metabolizmus vitamínu D.

Ak sú hodnoty 25(OH)D v norme, prichádzajú do úvahy genetické poruchy vitamínu D. Ide o **vitamín D dependentnú rachitídu** spôsobenú mutáciou génu pre alfa 1 hydroxylázu (nízka hodnota 1,25(OH)2D3), liekom voľby je analóg aktívneho vitamínu D, alebo **vitamín D rezistentnú rachitídu** zapríčinenú mutáciou receptorového génu pre vitamín D. Hodnota 1,25(OH)D3 je vysoká. Terapia spočíva v podávaní vysokých dávok 1,25(OH)2D3, ako aj suplementácii Ca.

Závažná hypomagneziémia môže prostredníctvom účinku na Ca^{2+}/Mg^{2+} senzitivného receptora (CaSR) spôsobiť hypokalciémiu znížením sekrécie PTH alebo rezistenciou na PTH. Hypokalciémia asociovaná s hyperfosfatémiou vzniká pri tranzientnej alebo permanentnej **hypoparatyreóze**. Tranzientná hypoparatyreóza u novorodencov môže byť včasná alebo neskorá. Včasná forma sa manifestuje v prvé dni života ako asymptomatická hypokalciémia, najmä u prematúrnych novorodencov, detí narodených ako malé na svoj gestačný vek (SGA – small for gestational age), event. u detí diabetických matiek. Neskorá forma sa vyskytuje po prvom týždni života a môže sa manifestovať kŕčmi a tetániou, je zapríčinená vysokým obsahom fosfátov v mlieku.

Familiárna hypoparatyreóza môže byť autozomálne recesívna, autozomálne dominantná alebo X-viazaná. Pri autozomálne dominantnom type je prítomná mutácia CaSR, ktorá vedie k hypokalciemickej hyperkalciúrii. Hoci sérová koncentrácia PTH je „v norme“, nie je adekvátna k nízkej koncentrácii kalcia v krvi.

Aplázia/hypoplázia prŕstítých teliesok je častá pri DiGeorgeovom syndróme, pre ktorý je typická hypoplázia týmusu, vrodené chyby srdca (porucha vývoja 3. – 4. žiabrového oblúka), faciálne dysmorfie, delécia génu 22q11.

Hypoparatyreóza môže byť súčasťou rôznych syndrómov – Kernsov-Sayreov syndróm, Kenneyov-Caffeyov syndróm (nízky rast, osteoskleróza), mitochondriálne poruchy, autoimunitný polyglandulárny syndróm typu 1 (spojený so systémovou kandidózou a Addisonovou chorobou).

Sekundárna hypoparatyreóza vzniká najčastejšie po strumektómii. Ďalšími príčinami môžu byť hemosideróza, talasémia, Wilsonova choroba. Hypokalciémia, hyperfosfatémia a zvýšená koncentrácia kreatinínu poukazujú na prítomnosť sekundárnej hyperparatyreózy pri chronickej obličkovej chorobe – renálna osteodystrofia.

Pseudohyperparatyreóza, tiež známa ako Albrightova hereditárna osteodystrofia, je charakterizovaná hypokalciémiou a hyperfosfatémiou napriek normálnej alebo zvýšenej hodnote PTH.

Manažment hypokalciémie

Určenie vyvolávajúcej príčiny je rozhodujúce pre adekvátnu liečbu a prevenciu potenciálnych komplikácií spojených s hypokalciémiou.

Liečba hypokalciémie závisí od dvoch základných faktorov:

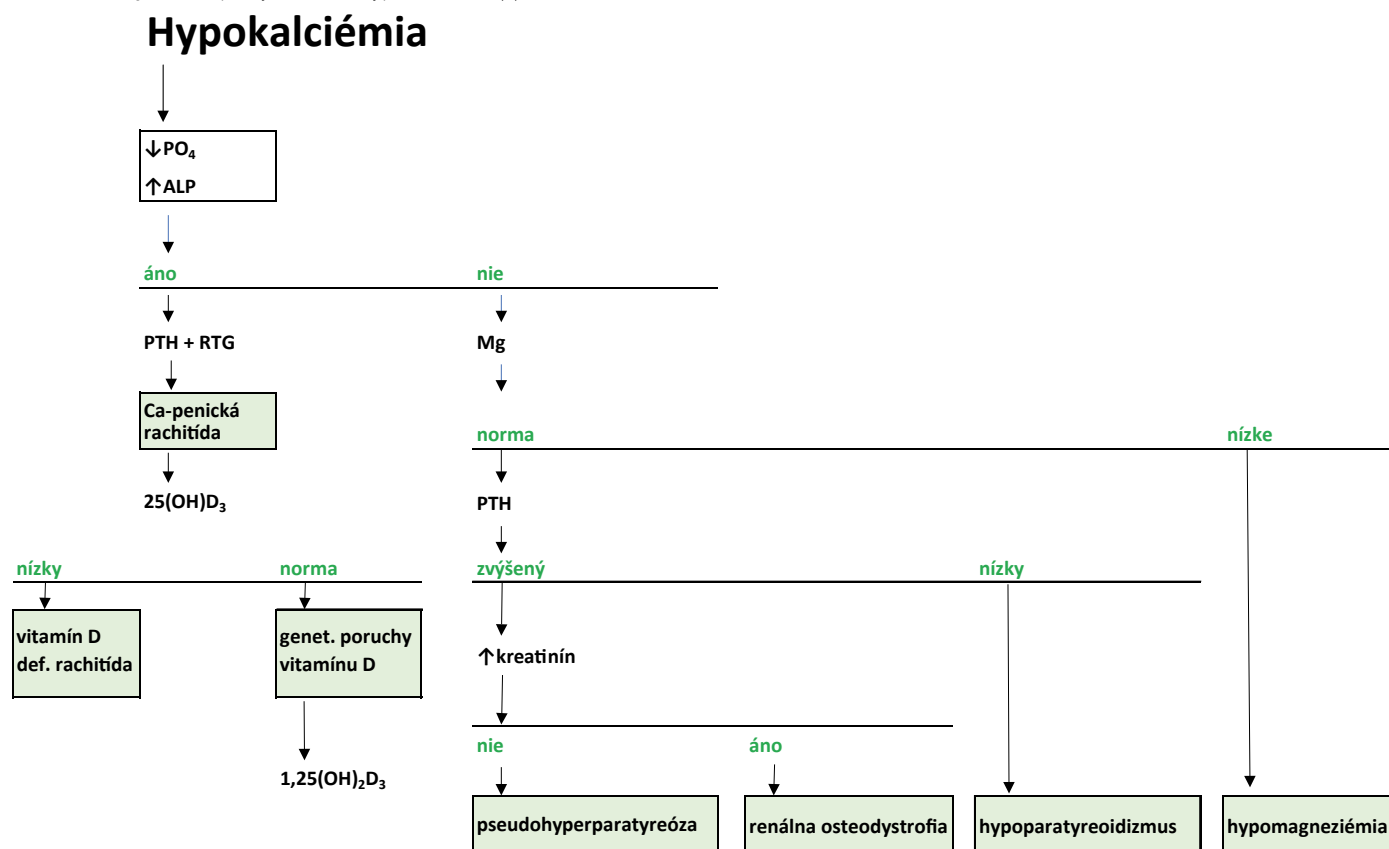
1. prítomnosť závažných klinických príznakov, ako sú kŕče, stridor, apnoe (novorodenci), predĺžený QT interval na EKG, tetánia
2. základná príčina hypokalciémie

Pacienti s hypokalciémiou vyžadujú kontinuálne monitorovanie srdcového rytmu pre riziko náhleho kardiálneho arytmie. Pri závažnej hypokalciémii je indikované intravenózne podanie vápnika, pri miernej hypokalciémii perorálna substitúcia vápnika a vitamínu D. Korigujeme sprievodnú hypomagneziémiu.

Liečba akútnej symptomatickej hypokalciémie (2)

- *Calcium gluconicum* (preferenčne) 100 až 200 mg/kg/dávku (max. 1 až 2 g/dávku) podávať intravenózne počas 5 až 10 minút a súčasne monitorovať frekvenciu srdca.
- *Chlorid vápenatý* 20 mg/kg/dávku (max. 2 g/dávku) možno podať alternatívne.

Obrázok 2. Algoritmus pri vyšetovaní hypokalcémie (4)



- Rýchlejšie intravenózne podávanie vápnika sa neodporúča pre riziko srdcovej dysfunkcie.
- Po boluse bezprostredne napojíme kontinuálnu infúziu glukonátu vápenatého 21 až 33 mg/kg/hodinu, alebo intermitentnú infúziu chloridu vápenatého 10 až 20 mg/kg/dávkou (max. 1 g/dávkou) každé 4 až 6 hodín.
- *Calcium gluconicum* sa podáva do periférnej žily, chlorid vápenatý vyžaduje centrálny venózný vstup pre riziko nekrózy tkaniva. Pri intravenózne aplikácii je nutné dodržiavať maximálnu koncentráciu a rýchlosť podávania preparátu kalciovej soli.
- Perorálna liečba vápnikom v dávke 25 až 50 mg/kg/24 h elementárneho vápnika (maximálne 1 g elementárneho vápnika za 24 hodín) rozdelenej 3 až 4-krát denne.
- U pacientov s hypoparatyreózou treba čo najskôr začať liečbu kalcitriolom: dojčatá 0,04 až 0,08 mcg/kg/24 h rozdelené na dvakrát denne, u detí starších ako > 1 rok 0,25 mcg/24 h a dávku podľa potreby zvyšovať až do 2 mcg/24 h.
- Pri hypomagneziémii sa odporúča substitúcia horčíka.

- Pri hypokalcémii s hypovitaminózou D sú po úprave kalcémie indikované vysoké perorálne dávky cholecalciferolu (vitamín D₃) počas 8 až 12 týždňov (200 000 až 400 000 IU):
 - dojčatá do 1 mesiaca: 1 000 IU denne
 - dojčatá a deti od 1 mesiaca do 5 rokov: 1 000 až 2 000 IU denne
 - deti od 5 rokov do dospelosti: 5 000 až 6 000 IU denne.

Liečba miernej asymptomatickej alebo chronickej hypokalcémie

Spočíva v perorálnej suplementácii vápnikom a kalcitriolom.

Záver

Hypokalcémia je bežný klinický problém v pediatickej praxi. Príčiny sú rôznorodé a závisia od veku dieťaťa. Diferenciálna diagnostika je široká a zahŕňa sériu laboratórnych vyšetrení krvi a moču. Kľúčové je vyšetrenie PTH, od ktorého sa odvíja ďalší cieľný postup. Liečba závisí od klinickej symptomatológie a stupňa hypokalcémie. Pri závažnej hypokalcémii je indikované intravenózne podanie vápnika, pri miernej hypokalcémii perorálna substitúcia vápnika a vitamínu D.

Dieťa s akútnymi príznakmi hypokalcémie vyžaduje hospitalizáciu a dôkladné endokrinologické vyšetrenie.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1-18. doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469. PMID: 21200182.
2. Goltzman D. Diagnostic approach to hypocalcemia. Up To Date. 2024. [online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypocalcemia?csi=732be693-e195-4aed-97f6-e2eb9e6df45d&source=contentShare>.
3. Slonimsky G, Goldenberg D. Postoperative Calcium Management. In: Singer MC, Terris DJ. (eds). *Innovations in Modern Endocrine Surgery*. Springer, Cham.; 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73951-5_21.
4. Tichá L. Hypokalcémia In: Podracká L, Kovács L, Kokavec M, et al: *Vybrané štandardné diagnostické a liečebné postupy v pediatrii*. Bratislava: Herba; 2018:200.
5. Clinical Practice Group: Vitamin D Deficiency. V: 4 Approved by Children's Clinical Practice Group: 2022 Trust Ref: C6/2010. [online]. Available from: <https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Vitamin%20D%20Deficiency%20and%20Rickets%20UHL%20Childrens%20Medical%20Guideline.pdf>.

MUDr. Ľubica Tichá, PhD., MPH
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
lubica.ticha@nudch.eu

