

# Primární hypomagnezemie se sekundární hypokalcemií

MUDr. Jan Papež<sup>1</sup>, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.<sup>1,3</sup>,  
MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.<sup>2,3</sup>, prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

<sup>3</sup>Středoevropský technologický institut – CEITEC, Brno

Primární hypomagnezemie se sekundární hypokalcemií je vzácná genetická porucha, která se objevuje v časném kojeneckém věku. Příčinou této choroby je porušené vstřebávání hořčíku ze střeva vedoucí k jeho nízké hladině v séru a doprovodné hypokalcemii. Typickými příznaky při první manifestaci jsou generalizované křeče, tetanie a/nebo svalové spasmy. Prognóza onemocnění závisí na její včasné a správné diagnóze.

**Klíčová slova:** PSH, hypomagnezemie, hypokalcemie, TRPM6.

## Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia

Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is a rare genetic disorder that appears in early infancy. The cause of this disease is an impaired intestinal absorption of magnesium leading to its low serum level accompanied by hypocalcemia. Typical signs at initial manifestation are generalized seizures, tetany and/or muscle spasms. The prognosis of the disease depends on rapidity and accuracy of the diagnosis.

**Key words:** PSH, hypomagnesemia, hypocalcemia, TRPM6.

## Úvod

Hořčík (magnezium, Mg) představuje v pořadí čtvrtý nejčastěji zastoupený kationt v lidském těle a po draslíku je dokonce druhým nejčastějším intracelulárním kationtem. Z celkového množství v organismu je pouze jedno procento umístěno/deponováno extracelulárně. Mg hraje nezastupitelnou roli jako kofaktor řady biologických procesů, jako strukturální element proteinů či nukleových kyselin a jako modulator transmembránových přesunů iontů (1, 2). Hospodaření s Mg je u člověka velmi úzce regulováno a je výsledkem rovnováhy mezi absorpcí ve střevě a exkrecí/reabsorpcí v ledvinách. Za normální hladinu Mg v séru bez rozdílu věku je považována hodnota 0,7–1,05 mmol/l. Stav, kdy je jeho hodnota pod dolní hranici normy,

je označován jako hypomagnezemie. Ta může být důsledkem nedostatečného vstřebávání Mg ve střevě, nedostatečného příjmu v potravě, jeho nadměrné ztráty v ledvinách a redistribucí z extracelulárního do intracelulárního prostoru (3). Autoři prezentují případ chlapce, u kterého došlo k rozvoji křečí v kojeneckém věku a následně byla diagnostikována vzácná porucha vstřebávání Mg.

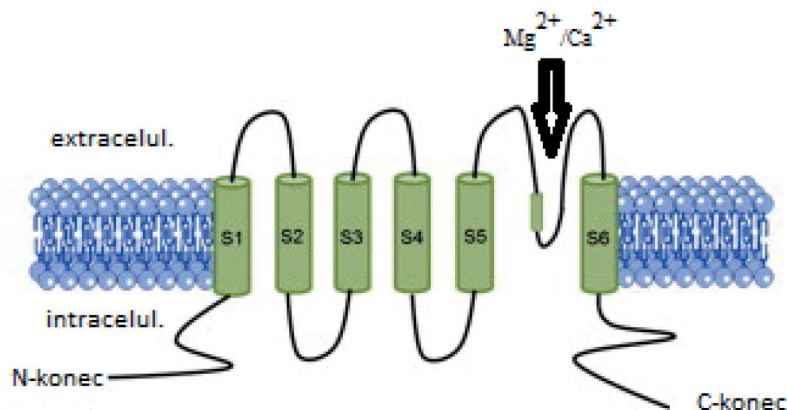
## Popis případu

Chlapec se narodil z 1. gravidity po IVF-ET (in vitro fertilizace – embryo transfer) sekci v 34. týdnu těhotenství. Porodní hmotnost byla 2340 g a porodní délka 44 cm (90. resp. 60. percentil vzhledem k délce gestace). Pro předčasný odtok plodové vody byla matka kryta ATB, byla provedena indukce

plicní zralosti. Poporodní adaptace nevykazovala odchylky od normy, chlapec nevyžadoval ventilační podporu ani oxygenoterapii. Ve vstupních odběrech byla zjištěna hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie, hypomagnezemie a mírná metabolická acidóza. Krevní obraz, jaterní soubor, hodnoty ledvinových funkcí, albumin byly v normálním rozmezí. Pro nekonjugovanou hyperbilirubinemií byla zahájena intermitentní fototerapie v celkové délce 12 hodin. Iontové dysbalance byly korigovány perorální substitucí, normoglykemie bylo dosaženo krátce po dostatečném rozvinutí laktace. Zatímco natremie a fosfatemie se postupně znormalizovaly, hladina Mg byla i při podávání suspenze 10% MgSO<sub>4</sub> většinou pod dolní hranici normy (0,77; 0,4; 0,58 mmol/l). Neurologické vyšetření odhalilo centrální koordinační poruchu,

pro kterou byla zahájena rehabilitace dle Vojty ve věku dvanácti dní. Byl proveden UZ mozku s nálezem mírného rozšíření plexu postranní komory. Chlapec začal postupně prospívat a dvacátý den hospitalizace byl propuštěn domů s farmakoterapií 10% MgSO<sub>4</sub> ve formě suspenze v dávce 3x denně 1 ml, Vigantol v dávce 1 kapka denně a byla zavedena suplementace železem (Aktiferrin gtt. 3x denně 5 kapek) a kyselinou listovou (Acidum folicum 10 mg 1x týdně ½ tbl.). Domů byl propuštěn s doporučením kontroly hladin elektrolytů s odstupem 3 týdnů. Byl nadále sledován v neurologické ambulanci, pravidelně rehabilitoval a pro pupeční kýlu byl dispenzarizován v chirurgické ambulanci. Naplánované odběry však provedeny nebyly a ve věku 9 týdnů (1,5 měsíce od propuštění) byla matkou vysazena substituce Mg pro opakované průjemové stolice doprovázené silným perianálním intertrigem. Asi za dva měsíce po vysazení substituce Mg byl chlapec přijat na Kliniku dětské anesteziologie a resuscitace FN Brno pro generalizované křeče. Nitrožilně podávaný fenobarbital měl pouze nepatrný a přechodný efekt na křečové projevy. CT vyšetření mozku odhalilo mírnou dilataci komorového systému a zevních likvorových cest, nebyly nalezeny známky čerstvého krvácení; vyšetření mozkomíšního moku nevykazovalo odchylky od normy. Laboratorní vyšetření krve odhalilo hypokalcemii 1,61 mmol/l (norma 2,2–2,7 mmol/l) a především výraznou hypomagnezemií 0,22 mmol/l. Chlapec byl farmakologicky utlumen, zaintubován a pět dní uměle ventilován. Po zahájení dodávky Mg se křeče již neopakovaly. Za průběžných kontrol zejména hodnot sérových koncentrací elektrolytů bylo korigováno vnitřní prostředí. Druhý den hospitalizace (již při normální magnezemii) byla vyšetřena hladina parathormonu (3,7 pmol/l; norma 1,6–6 pmol/l) a 25 OH vitamínu D (131,4 nmol/l; norma 50–200 nmol/l). Echokardiografické vyšetření prokázalo normální funkci srdce, drobný foramen ovale a nevýznamnou regurgitaci AV chlopní, EKG vyšetření odhalilo mírně prodloužený QTc interval 0,46 s (norma do 0,45 s), který se však při kontrolních vyšetřeních zcela normalizoval. Po deseti dnech byl chlapec přeložen k dalšímu vyšetření na Pediatrickou kliniku FN Brno. Při nitrožilním podávání Mg se dařilo udržovat jeho normální hladinu v séru a také ostatní elektrolyty byly opakovaně v normálním rozmezí. Po převedení na perorální substituci byla provedena další vyšetření: frakční exkrece Mg (0,22 %; norma 3–5 %), 24hod. sběr moči na odpad Mg

Obr. 1. Protein TRPM6 (volně upraveno dle Gueguinou M et al., 2014)



Protein TRPM6 se skládá z šesti transmembránových a dvou intracelulárních domén (N-terminální a C-terminální). Mezi pátou a šestou transmembránovou doménou se nachází konstitučně aktivní iontový kanál vysoce permeabilní pro Mg<sup>2+</sup> a méně také pro Ca<sup>2+</sup>.

Tab. 1. Příčiny a rozdělení hypomagnezie (převzato dle Kutílek, 2019)

Gastrointestinální	
Průjem	malabsorpce
Idiopatický střevní zánět	
Celiakie	
Intestinální lymfangiectázie	
Resekce tenkého střeva	
Pankreatitida	malabsorpce, precipitace Mg v nekrotické tkáni pankreatu (Balserovy nekrózy)
Zvracení	nedostatečný příjem Mg
Protein-kalorická malnutrice	
Nedostatek Mg v potravě	
PHSH	snížená absorpce Mg
Renální ztráty	
Léky: amfotericin, cisplatina, cyklosporin A, diuretika, mannitol, pentamidin, aminoglykosidy	nadměrné ztráty Mg močí
Diabetes mellitus	
Akutní tubulární nekróza	
Chronická onemocnění ledvin: intersticiální nefritida, glomerulonefritida, transplantace ledviny	
Hyperkalcemie	
Primární hyperaldosteronismus	
Gitelmanův syndrom	
Bartterův syndrom – vzácně	
Familiární hypomagnezemie s hyperkalciurií a nefrokalciózou	
Autosomálně recesivní renální hypomagnezemie	
Autosomálně dominantní renální hypomagnezemie	
Autosomálně dominantní hypoparatyreóza	přesun Mg do kostní tkáně
Mitochondriální onemocnění	
Syndrom hladové kosti	

(0,6 mmol; norma 1,7–8,2 mmol/den), poměr kalcium/kreatinin v moči (0,47 mmol/mmol; norma do 1 roku věku < 2 mmol/mmol). Sběr moče na litogenní soubor neodhalil patologický nález ve smyslu hyperkalciurie, hyperoxalurie, hyperurikémie či hypercitraturie; proteinurie byla ve fyziologickém rozmezí stejně jako profil osmolality moče. Na základě provedených vyšetření byla stanovena diagnóza primární hypomagnezemie se sekun-

dární hypokalcemií. Za průběžných kontrol sérové hladiny Mg byla navyšována jeho substituce až na 6 tbl 500 mg preparátu Magnesii lactici podávané v průběhu dne (tj. 300 mg elementárního hořčíku, při hmotnost 6 kg tj. 50 mg Mg/kg tělesné hmotnosti). Při této farmakoterapii bylo při průběžných kontrolách dosahováno subnormálních hladin Mg (0,54; 0,55; 0,6; 0,62 mmol/l). Genetické vyšetření provedené technologií NGS (sekvenování nové

generace) na zahraničním pracovišti prokázalo v genu TRPM6 patogenní sekvenční variantu c.1437C>A (p. Tyr479\*) (p. Y479\*) v homozygotním stavu, která již byla dříve literárně popsána (4). Chlapec toleruje léčbu dobře, je bez průjemových stolic. Jeho růst a psychomotorický vývoj probíhá bez odchylek od normy, záchvatové projevy se dosud neopakovaly.

## Diskuze

Primární hypomagnezemie se sekundární hypokalcemií (PHSH, OMIM 602014) je velmi vzácná porucha vstřebávání Mg, která se projevuje neurologickými příznaky již v časném kojeneckém věku (5). Prevalence je menší než 1/1 000 000, přičemž obě pohlaví jsou postižena stejně. Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění způsobené mutací genu TRPM6, který se nachází na dlouhém raménku 9. chromozomu v oblasti 21.13 (9q21.13). Do dnešního dne bylo popsáno více než 40 mutací tohoto genu (6). Gen obsahuje 39 exonů a zahrnuje genomickou sekvenci o celkové velikosti 167 kb. Je exprimován dominantně ve střevě a v ledvinách (také v plicích a varlatech) a jeho produktem je protein TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin-6), který patří do velké rodiny tzv. TRP (Transient Receptor Potential) proteinů majících funkci iontových kanálů. Obrázek 1 zobrazuje protein TRPM6 (7). Jeho nesprávná funkce vede k hypomagnezemii se všemi jejími důsledky. Během nitroděložního vývoje je dostatečné množství Mg zaručeno jeho dodávkou volně přes placentu. U jedinců s PHSH dochází po porodu k postupnému snižování hladiny Mg v krvi a během několika týdnů ke klinické manifestaci onemocnění, pokud není zajištěna jeho dostatečná substituce. Nejčastějším

průvodním příznakem nízké hladiny hořčíku jsou generalizované křeče rezistentní na antiepileptickou terapii. Doprovodnými symptomy mohou být tetanie, svalové spasmy, periorální cyanóza a srdeční arytmie. Při dlouhodobém nedostatku Mg se zpomaluje růst a dochází k opožďování psychomotorického vývoje. Za neurologické projevy je zodpovědná zvýšená nervosvalová dráždivost (NSD). NSD je dána rovnicí:  $NSD = (Na^+) + (K^+) / (Ca^{2+}) + (Mg^{2+}) + (H^+)$ . Z rovnice vyplývá, že existuje nepřímá úměra mezi hladinou Mg a NSD a že tedy hypomagnezemie (stejně jako hypokalémie a alkalóza) vede k jejímu zvýšení.

Základním atributem onemocnění je selektivní porucha ve vstřebávání Mg z trávicího traktu, za kterou je zodpovědný nefunkční protein TRPM6. Ten je rovněž exprimován na apikální straně membrány v distálním tubulu ledvin, kde probíhá resorpce Mg, která rozhoduje o konečném množství do moči vyloučeného Mg. Výrazná hypomagnezemie způsobuje sekundární hypokalcemií tím, že snižuje uvolňování parathormonu příštítními tělisky (8). Hladina parathormonu byla u našeho pacienta stanovena až při normalizaci magnezemie a nebyla již tedy snižena. Ledviny v přítomnosti nízké hladiny Mg v séru brání jeho nadměrným ztrátám snížením jeho frakční exkrece pod 0,5–1% (9). Nízká frakční exkrece Mg (FE Mg) je typická v úvodních fázích onemocnění (bez substituce či nízké dodávky Mg). Při dlouhodobé substituční terapii je však FE Mg neadekvátně zvýšena, což je známkou trvající hypomagnezemie (10). Významná ztráta hořčíku ledvinami tedy přispívá k patogenezi onemocnění a neumožní dosáhnout normální magnezemie u většiny pacientů. Definitivní potvrzení diagnózy PHSH je možné pomocí genetického vyšetření s určením mutace v genu TRPM6.

Při nálezů symptomatické hypomagnezemie u dětí je doporučováno podání 20–100 mg  $MgSO_4$ /kg tělesné hmotnosti ve formě 10% či 20%  $MgSO_4$  intravenózně po dobu 15 minut, přičemž dávku lze opakovat (11). Následná terapie PHSH spočívá v celoživotním podávání solí Mg ve vysokých dávkách. Jako dostatečná dávka (tj. zabraňující vzniku symptomů) je uváděno 18–87 mg elementárního Mg/kg tělesné hmotnosti/den čili 0,7–3,5 mmol/kg/den (12). Ve snaze zabránit velkým výkyvům sérové hladiny Mg je vhodné rozdělit substituční terapii do několika dávek během dne. Zatímco udržovací terapie sestává v podávání perorálních medikamentů, během manifestní hypomagnezemie je upřednostňováno parenterální podání Mg. Nejčastějším nežádoucím účinkem podávání solí hořčíku je průjem a s tím spojené perianální podráždění. To byl také důvod vysazení léčby matkou našeho pacienta. Tabulka 1 uvádí přehled možných příčin hypomagnezemie (11). Včasná diagnóza a prevence manifestních hypomagnezemí je nezbytná k vyvarování se trvalému neurologickému poškození či dokonce smrti následkem srdečních arytmií (13).

## Závěr

V rámci široké diferenciální diagnostiky křečí u kojenců je nutné kromě obvyklejších iontových dysbalancí myslet i na ty méně časté. Jednu z nich představuje také hypomagnezemie. Pouze včasná a správná diagnóza může zajistit adekvátní terapii a snížit tak výskyt krátkodobých i dlouhodobých komplikací spojených s tělesným nedostatkem hořčíku.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr 65269705)*

## LITERATURA

1. Grubbs RD. Intracellular magnesium and magnesium buffering. *Biometals*. 2002; 15.3: 251–259.
2. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003; 14.1: 249–260.
3. Sutton RA, Domrongkitchaiporn S. Abnormal renal magnesium handling. *Miner Electrolyte Metab*. 1993; 19: 232–240.
4. Jalkanen R, Pronicka E, Tyynismaa H, et al. Genetic background of HSH in three Polish families and a patient with an X;9 translocation. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14(1): 55–62.
5. Smales OR. Primary infantile hypomagnesaemia. *Proc R Soc Med*. 1974; 67: 759–760.
6. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=TRPM6>
7. Gueguinou M, Chantome A, Fromont G, Bougnoux P, Vandier C, Potier-Cartreau M.  $KCa$  and  $Ca^{2+}$  channels: the complex thought. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1843: 2322–2333.
8. Chase LR, Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficiency of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesaemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 38: 363–371.
9. Assadi F. Hypomagnesaemia: An evidence-based approach to clinical cases. *Iranian J Kidney, Dis*. 2010; 4: 13–17.
10. Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, Pechmann U, Kusch K, Pelken L, Lotan D, Syrrou M, Prebble JJ, Cole DE, Metzger DL.

- Novel TRPM6 mutations in 21 families with primary hypomagnesaemia and secondary hypocalcemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Oct 1; 16(10): 3061–3069.
11. Kutilek Š. Poruchy metabolismu kalcia, fosforu a magnézie. In Zieg J, Skálová S a kol. *Dětská nefrologie do kapsy*. Praha: Mladá fronta, 2019; 101–124.
12. Shalev H, Phillip M, Galil A, Carmi R, Landau D. Clinical presentation and outcome in primary familial hypomagnesaemia. *Archives of disease in childhood*. 1998 Feb 1; 78(2): 127–130.
13. Ebel H, Gunther T. Role of magnesium in cardiac disease. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1983; 21: 249–265.