

Význam stanovení sérové koncentrace kalcia u pacienta s kardiovaskulárním onemocněním

Barbora Siláková^{a,b}, Antonín Dufka^b, Alena Hondlová^c

^a Interní oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a. s.

^b Kardiologická ambulance, Kardio-uh.cz

^c Endokrinologická ambulance, Uherskohradištská nemocnice, a. s.

Klíčová slova:
EKG
Flutter síní
Fosfor
Hyperkalcemie
Interval QT
Kalcium
Primární hyperparatyreóza
Supraventrikulární arytmie

SOUHRN

Hyperkalcemie je definována jako koncentrace kalcia v séru vyšší než dvojnásobek směrodatné odchylky fyziologické koncentrace kalcia v séru v dané laboratoři. Nejčastějšími příčinami hyperkalcemie v naší populaci je primární hyperparatyreóza nebo nádorové onemocnění.

Klinické příznaky hyperkalcemie v kardiovaskulárním systému mohou být tachyarytmie, bradyarytmie nebo poruchy vedení typu blokády převodu. Na EKG hyperkalcemie způsobuje zkrácení intervalu QT.

Prezentujeme kazuistiku pacienta se záchytem flutteru síní. Rozborem klidového EKG pacienta po elektrické kardioverzi bylo vysloveno podezření na hyperkalcemii. Paraklinická vyšetření potvrdila primární hyperparatyreózu. Po úspěšné chirurgické léčbě dochází k regresi změn na EKG a pacient v dalším klinickém sledování byl bez recidiv flutteru síní.

Vzhledem k minimální literární evidenci prokazující kauzální závislost mezi výší koncentrace kalcia a výskytem významných síňových arytmii jsme analyzovali EKG křivky u souboru pacientů s diagnostikovanou primární hyperparatyreózou. Přítomnost supraventrikulární arytmie typu flutteru síní či fibrilace síní byla nalezena u 17,5 % pacientů; koncentrace kalcia ani fosforu se v této skupině významně nelišila od nemocných s primární hyperparatyreózou a sinusovým rytmem.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Hypercalcaemia is defined as a serum calcium level greater than twice the standard deviation of a physiological serum calcium level in a given laboratory. The most common cause of hypercalcaemia in our population is primary hyperparathyroidism or cancer. The clinical signs of hypercalcaemia on the cardiovascular system may be tachyarrhythmias, bradyarrhythmias or conduction blocking disorders. On ECG hypercalcaemia causes a shortening of the QT interval.

We present a case report of a patient with atrial flutter capture. Hypercalcaemia was suspected by analysis of the resting ECG of the patient after electrical cardioversion. Primary hyperparathyroidism was confirmed by paraclinic examinations. After successful surgical treatment ECG changes have regressed and the patient continues in clinical follow-up without atrial flutter recurrence.

Due to the minimal literary evidence showing a causal dependence between the level of calcium and the occurrence of significant atrial arrhythmias, we have retrospectively analysed ECG curves of patients diagnosed with primary hyperparathyroidism. The presence of supraventricular arrhythmia such as atrial flutter or atrial fibrillation was observed in 17.5 percent of patients. The subgroups with and without supraventricular arrhythmia did not significantly differ in the serum levels of calcium and phosphorus.

Keywords:
Atrial flutter
Calcium
ECG
Hypercalcaemia
Phosphorus
Primary hyperparathyroidism
QT interval
Supraventricular arrhythmia

Adresa pro korespondenci: MUDr. Barbora Siláková, Interní oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a. s., J. E. Purkyně 365, 686 68 Uherské Hradiště, e-mail: BarboraPochyla@seznam.cz

Úvod

Hyperkalcemie je definována jako koncentrace kalcia v séru vyšší než dvojnásobek směrodatné odchylky (SD) normální koncentrace kalcia v séru v dané laboratoři. Hranice fyziologického rozmezí je většinou do 2,6 mmol/l. Přibližně polovina celkového kalcia v séru je vázána na bílkoviny, především na albumin. Malé množství celkového kalcia je vázáno v komplexu s citrátem nebo sulfátem. Zbývající část celkového kalcia cirkuluje v těle jako volný kalciový iont (ionizované kalcium). Koncentrace albuminu ovlivňuje hodnotu celkového vápníku v krvi, při snížené koncentraci albuminu v séru dochází ke snížení celkového kalcia, zatímco ionizované kalcium zůstává normální. Na druhé straně falešně zvýšené celkové kalcium může být výsledkem zvýšené koncentrace albuminu v séru při dehydrataci nebo hemokonztraci (pseudohyperkalcemie). Poruchy acidobazické rovnováhy mají vliv na ionizované kalcium, ale ne na koncentraci celkového kalcia. Acidóza zvyšuje ionizované kalcium snížením vazebné schopnosti kalciových iontů na albumin, zatímco alkalóza snižuje ionizované kalcium.¹

Stálost hodnot kalcia v krvi pak kontrolují tři kalcitropní hormony, a to parathormon (PTH), aktivní metabolit vitamínu D kalcitriol a kalcitonin. K hyperkalcemii dochází za takových okolností, kdy vstup kalcia do krve je větší než jeho ztráta. K této situaci může dojít při nadměrné kostní resorpci, excesivní resorpci kalcia zažívacím traktem a abnormální vazbě kalcia na proteiny, což vede ke zvýšení koncentrace kalcia v krvi, která převyšuje kapacitu ledvin kalcium odstranit do moči.¹

Nejčastějšími příčinami hyperkalcemie v naší populaci je primární hyperparatyreóza nebo nádorové onemocnění. Incidence primární hyperparatyreózy je přibližně 400 případů/1 000 000 obyvatel/jeden rok. Postiženy jsou častěji ženy než muži v poměru 2–3 : 1, maximum výskytu je ve středním věku a ve stáří.²

Klinický obraz hyperkalcemie může být asymptomatický až život ohrožující a vyžadující léčbu na jednotce in-

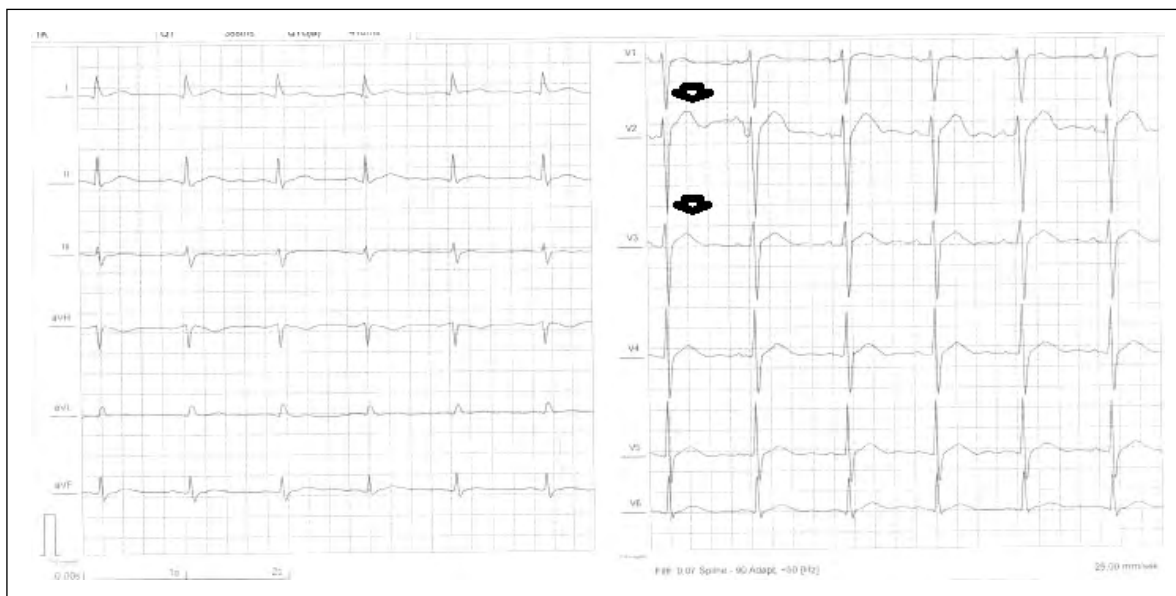
tenzivní péče.¹ Nejčastější obecné klinické příznaky hyperkalcemie jsou poruchy funkce nervového systému (únava, svalová slabost, letargie, křeče, zmatenost) a funkcí gastrointestinálního traktu (nevolnost, anorexie, zvracení, bolesti břicha).¹ Klinické příznaky hyperkalcemie v kardiiovaskulárním systému mohou být tachyarytmie, bradyarytmie nebo poruchy vedení typu blokády převodu. Nejvíce zřejmé jsou pak změny elektrokardiografické (EKG). Na EKG hyperkalcemie způsobuje zkrácení intervalu QT, především v důsledku snížení fáze 2 komorového akčního potenciálu, a následně zkrácení trvání úseku ST. Je to hlavně díky zkrácení trvání proximální části vlny T (upstroke), které je měřeno od začátku vlny T po její apex.³ Počáteční fáze vlny T má náhlý vzestup. Ostatními znaky na EKG mohou být prodloužení intervalu PR, nárůst amplitudy komplexu QRS, elevace úseku ST ve svodech V₁–V₂ a/nebo oploštělé, invertované či bifázické vlny T.

Diagnostický, prognostický a následný terapeutický postup s jeho konsekvencemi u pacienta s hyperkalcemií bychom chtěli demonstrovat následující kazuistikou.

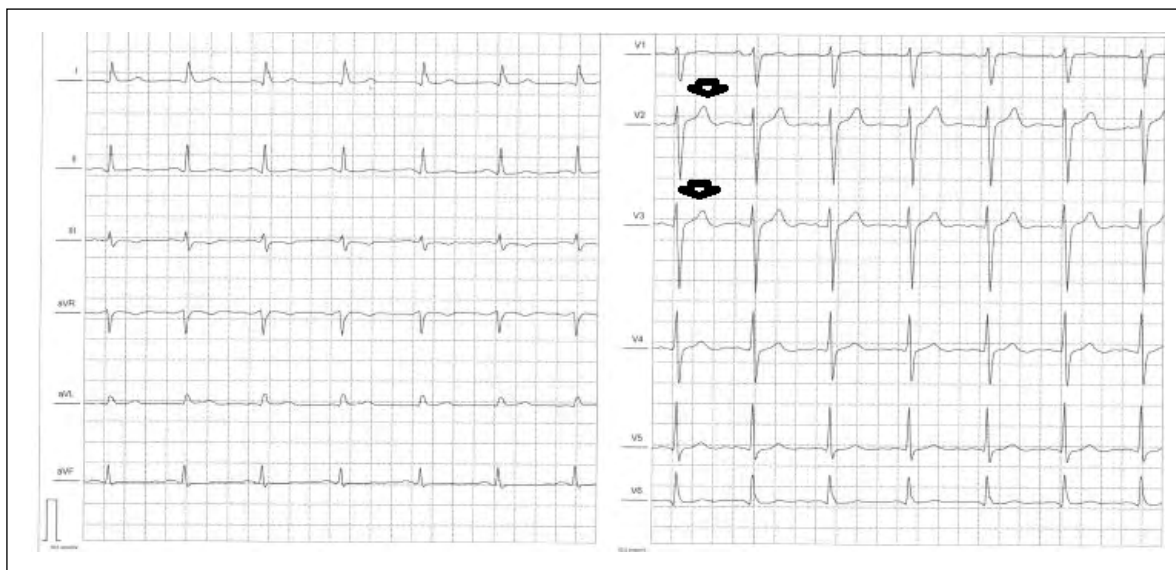
Popis případu

Jednašedesátiletý pacient, dosud léčený pro hypertenzi (sartany) a diabetes mellitus 2. typu (saxagliptin/metformin), byl hospitalizován na interním oddělení pro záchyt tachykardie se štíhlým komplexem QRS. Dle anamnézy pacient pozoroval tři dny při selfmonitoringu krevního tlaku tachykardii s frekvencí až 150/minutu, která byla spojena se symptomatickou hypotenzí. Anamnesticky byl pacient bez jiných symptomů svědčících pro hyperkalcemii.

Na vstupním EKG jsme detekovali typický flutter síní 2 : 1 s rychlou komorovou odpovědí o frekvenci komor 150/min. Při echokardiografii byl dokumentován pokles systolické funkce levé komory s ejekční frakcí levé komory (EF LK) 35–40 %. Po podání beta-blokátoru nedocházelo ke zpomalení tepové frekvence, proto bylo přistoupeno



Obr. 1 – EKG pacienta před operací. Šipky označují změny repolarizační fáze.



Obr. 2 – EKG pacienta po operaci. Šipky označují vývoj změn repolarizační fáze.

k provedení elektrické kardioverze po předchozím vyloučení intrakardiální trombózy pomocí jícnové echokardiografie. Při elektrické kardioverzi dochází k nastolení sinusového rytmu. Následně byla zahájena antiarytmická terapie amiodaronem. Vzhledem k vypočtenému skóre CHA₂DS₂-VASc byl pacient nastavován na antikoagulační terapii warfarinem. Pacient byl následně předán do ambulantní kardiologické dispenzarizace.

Při vstupní prohlídce trval sinusový rytmus, na EKG byly přítomny repolarizační změny v oblasti přední stěny a zkrácení intervalu QTc (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=121&pid=1351&file=848>). Vyslovili jsme podezření na hyperkalcemii, které bylo laboratorním odběrem potvrzeno (nekorigované kalcium 3,24 mmol/l). Při zpětné analýze předchozích laboratorních vyšetření jsme zjistili hyperkalcemii (2,86 mmol/l) už v době záchytu flutteru síní. Při došetřování příčin hyperkalcemie jsme zjistili zvýšenou koncentraci parathormonu. Při scintigrafii příštítných tělísek ^{99m}Tc MIBI byla zjištěna patologická akumulace radiofarmaka za dolním pólem levého laloku štítné žlázy, dle nativního CT v místě zvýšené akumulace radiofarmaka byla popsána oválná hypodenzní struktura velikosti 20 × 14 × 15 mm dorzálně za dolním pólem levého laloku štítné žlázy charakteru adenomu příštítného tělíska. Endokrinolog potvrdil diagnózu primární hyperparatyreózy způsobené adenomem příštítného tělíska.

Pro zvyšující se koncentraci kalcia bylo nutné zahájit forsirovanou diurézu za hospitalizace na interním oddělení. Pacient podstoupil chirurgické odstranění příštítného tělíska v odstupu sedmi měsíců od první hospitalizace.

Po operaci došlo k normalizaci koncentrací kalcia, na EKG křivce došlo k vymizení repolarizačních změn (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=121&pid=1351&file=849>) a během opakovaných 24hodinových EKG monitorací nedošlo k zachycení flutteru síní či fibrilace síní. Příčina flutteru síní s velkou pravděpodobností, dle klinického sledování, souvisela s hyperkalcemií při primární hyperparatyreóze.

Vzhledem k normalizaci koncentrací kalcia, normalizaci EKG nálezu jsme vysadili antiarytmickou terapii amiodaronem, v medikaci byl ponechán beta-blokátor. Při perzistujícím sinusovém rytmu došlo k úpravě systolické funkce levé komory k normě. Po dobu následujících dvou let u pacienta nedošlo k zachycení flutteru síní.

Soubor nemocných s primární hyperparatyreózou

Vzhledem k minimální literární evidenci prokazující vztah mezi vyšší koncentrací kalcia a výskytem významných síňových arytmií jsme se ve spolupráci s endokrinologickou ambulancí Uherskohradištské nemocnice, a. s., retrospektivně pokusili analyzovat EKG křivky pacientů s diagnostikovanou primární hyperparatyreózou v období od července 2007 do října 2017. V tomto období byla zjištěna primární hyperparatyreóza u 40 pacientů. V souboru pacientů bylo zastoupeno 11 mužů a 29 žen, průměrný věk pacientů v době diagnózy byl 63 let (viz tabulku 1). Tabulka 2 ukazuje naměřené hodnoty kalcia a fosforu u celého souboru pacientů. Přítomnost supraventrikulární arytmie typu flutteru síní či fibrilace síní byla zaznamenána u sedmi pacientů (17,5 %), hodnoty kalcia a fosforu v této skupině (supraventrikulární tachykardie [SVT+]) jsou zobrazeny v tabulce 3.

Ačkoli koncentrace kalcia byla numericky vyšší ve skupině se SVT než ve skupině se sinusovým rytmem (SR), rozdíl nebyl statisticky významný ($3,04 \pm 0,44$ mmol/l vs. $2,88$

Tabulka 1 – Struktura pacientů dle věku a pohlaví

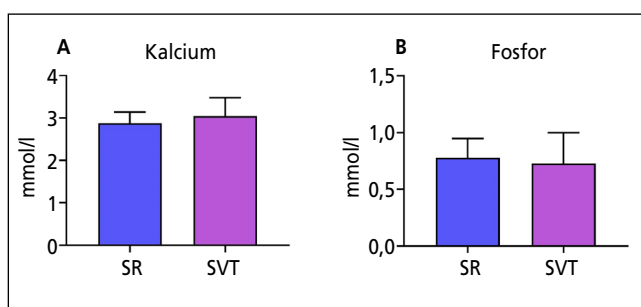
Pohlaví	N	Věk			
		%	Min.	Max.	Průměr
Muži	11	27,5	43	84	67
Ženy	29	72,5	27	86	62
Celkem	40	100	27	86	63

Tabulka 2 – Naměřené hodnoty kalcia (mmol/l) a fosforu (mmol/l) u pozorovaných pacientů

Pohlaví	N	Koncentrace kalcia				Koncentrace fosforu			
		Min.	Max.	Průměr	SD	Min.	Max.	Průměr	SD
Muži	11	2,60	3,92	2,97	0,467	0,41	1,15	0,72	0,222
Ženy	29	2,55	3,41	2,88	0,215	0,53	1,10	0,79	0,172
Celkem	40	2,55	3,92	2,91	0,301	0,41	1,15	0,77	0,187

Tabulka 3 – Naměřené hodnoty kalcia (mmol/l) a fosforu (mmol/l) u pacientů se SVT

Pohlaví	N	Koncentrace kalcia			Koncentrace fosforu		
		Min.	Max.	Průměr	Min.	Max.	Průměr
Muži	4	2,62	3,92	3,14	0,41	1,15	0,70
Ženy	3	2,84	3,05	2,92	0,57	0,90	0,75
Celkem	7	2,62	3,92	3,04	0,41	1,15	0,73



Obr. 3 – Koncentrace kalcia (A) a fosforu (B) u nemocných s primární hyperparatyreózou. SR – skupina se sinusovým rytmem na EKG; SVT – skupina se supraventrikulární arytmií na EKG.

$\pm 0,26$ mmol/l, $p = 0,19$) (obr. 3A <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=121&pid=1351&file=847>). Významný rozdíl mezi skupinami se SVT a SR nebyl nalezen ani pro hodnoty fosforu ($0,73 \pm 0,27$ mmol/l vs. $0,78 \pm 0,17$ mmol/l, $p = 0,54$) (obr. 3B <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=121&pid=1351&file=847>). Ve skupině se SVT jsme zaznamenali trend k vyššímu věku ve srovnání se skupinou se SR (průměrný věk 72 vs. 61 let, $p = 0,12$) a trend k vyššímu zastoupení mužů (57 % vs. 21 %, $p = 0,08$).

Diskuse

Primární hyperparatyreóza a s ní asociovaná hyperkalcemie mohou být příčinou zvýšeného kardiovaskulárního rizika, zejména ve spojení s hypertenzí, arytmiemi, strukturálními změnami srdce a aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Vliv na kardiovaskulární systém má jak hyperkalcemie, tak i samotné zvýšení koncentrace parathormonu. Hyperkalcemie snižuje komorovou rychlost vedení akčního potenciálu a zkracuje refrakterní periodu. Parathormon má pozitivní chronotropní a inotropní efekt.⁴

V minulosti se četné studie zabývaly otázkou, zda pacienti s primární hyperparatyreózou mají vyšší prevalenci výskytu supraventrikulárních arytmií. Studie s předoperačními EKG u 139 švédských pacientů s primární hyperparatyreózou prokázala negativní korelaci mezi koncentrací kalcia v séru a délkou intervalu QT.^{3,5} Malá studie s 20 pacienty na základě srovnání předoperačních a pooperačních EKG potvrdila prodloužení intervalu QT po parathyreoidektomii, ale neprokázala zvýšenou prevalenci SVT či komorových arytmií.⁶

V naší kazuistice jsme diagnostikovali primární hyperparatyreózu na základě analýzy EKG změn u nemocného, který byl hospitalizován pro tachykardii při flutteru síní s hypotenzí a systolickou dysfunkcí levé komory. Domníváme se, že právě kardiovaskulární manifestace byla prvním klinickým projevem primární hyperparatyreózy u tohoto nemocného a časná diagnostika endokrinologického onemocnění umožnila kauzální léčbu. Přestože příčinnou souvislost mezi primární hyperparatyreózou a flutterem síní u našeho pacienta samozřejmě nelze s jistotou prokázat, lze na ni usuzovat na základě absence SVT při opakovaných ambulancních monitoracích EKG po operaci.

Analýza našeho souboru ukázala SVT u 17,5 % pacientů s primární hyperparatyreózou, což je v souladu s publikovanou literaturou, srovnatelný výskyt SVT v této populaci našli také Pepe a spol.⁷ Mezi skupinami se SVT a SR jsme nepozorovali významný rozdíl v koncentracích kalcia či fosforu, což může být ovšem jistě ovlivněno omezenou velikostí souboru.

Závěr

Naše kazuistika naznačuje, že SVT může být prvním projevem primární hyperparatyreózy a že pečlivá analýza EKG může vést k časnému odhalení této choroby. Ukázali jsme také, že SVT se vyskytuje relativně často u nemocných s primární hyperparatyreózou. Domníváme se proto, že by měla být hyperparatyreóza zvažována v rámci diferenciální diagnostiky příčin SVT, zvláště při současném

nálezů zkrácení intervalu QT na EKG, a mělo by být včas indikováno stanovení kalcemie.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný z autorů nemá střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

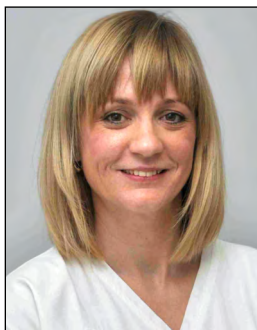
Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy.

Odkaz na článek online

<https://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=121&pid=1351>

Literatura

1. P. Broulík, Hyperkalcemie: na co je třeba myslet a jaká vyšetření provést?, *Interní medicína pro praxi* 13 (2011) 314–317.
2. R. Češka, et al., *Interna*, Praha: Triton, 2010.
3. L. Lind, P. Ridel, J. Rastad, et al., Cytoplasmic calcium regulation and the electrocardiogram in patients with primary hyperparathyroidism, *Clinical Physiology* 14 (1994) 103–110.
4. M.D Walker, S.J. Silverberg, Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism, *Journal of Endocrinological Investigation* 31 (2008) 925–931.
5. L. Lind, S. Ljunghall, Serum calcium and the ECG in patients with primary hyperparathyroidism, *Journal of Electrocardiology* 27 (1994) 99–103.
6. M. Rosenqvist, J. Nordenstrom, M. Andersson, O.K. Edhag, Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism, *Clinical Endocrinology* 37 (1992) 29–33.
7. J. Pepe, C. Cipriani, M. Curione, et al., Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring, *European Journal of Endocrinology* 179 (2018) 117–124.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Barbora Siláková po absolvování Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně roku 2004 nastoupila na Interní oddělení Uherskohradištské nemocnice, kde působí dosud. V roce 2010 složila atestaci z vnitřního lékařství. V letech 2017–2019 absolvovala kardiologickou stáž na Kardiologickém oddělení Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně. V současnosti se připravuje na atestaci z kardiologie.