

# Hypokalcemií indukovaná dilatační kardiomyopatie

(Hypocalcemia-induced dilated cardiomyopathy)

**Dita Schaffelhoferová, Martin Vácha, Tomáš Sattran, František Toušek**

Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 17. 11. 2018

Přijat: 15. 2. 2019

Dostupný online: 24. 9. 2019

### Klíčová slova:

Dilatační kardiomyopatie

Hypokalcemie

Hypoparathyreóza

### Keywords:

Dilated cardiomyopathy

Hypocalcemia

Hypoparathyroidism

## SOUHRN

Hypokalcemie je vzácnou, avšak potenciálně reverzibilní příčinou dilatační kardiomyopatie. Nejčastěji je způsobena hypoparathyreózou. V následující kazuistice je popsán případ 74letého pacienta s dilatační kardiomyopatií, která byla vyvolána dlouhodobou hypokalcemií. Po substituci kalcia se zdravotní stav pacienta zlepšil, ustoupily známky srdečního selhání a kontraktilní funkce komor se zlepšila.

© 2019, ČKS

## ABSTRACT

Hypocalcemia is a rare, yet potentially reversible cause of dilated cardiomyopathy, with the most frequent underlying cause being hypoparathyroidism. This case report presents the case of a 74-year-old patient with dilated cardiomyopathy developing due to long-term hypocalcemia. Following calcium supplementation, the patient's condition improved as did ventricular contractile function, and signs of heart failure resolved.

## Úvod

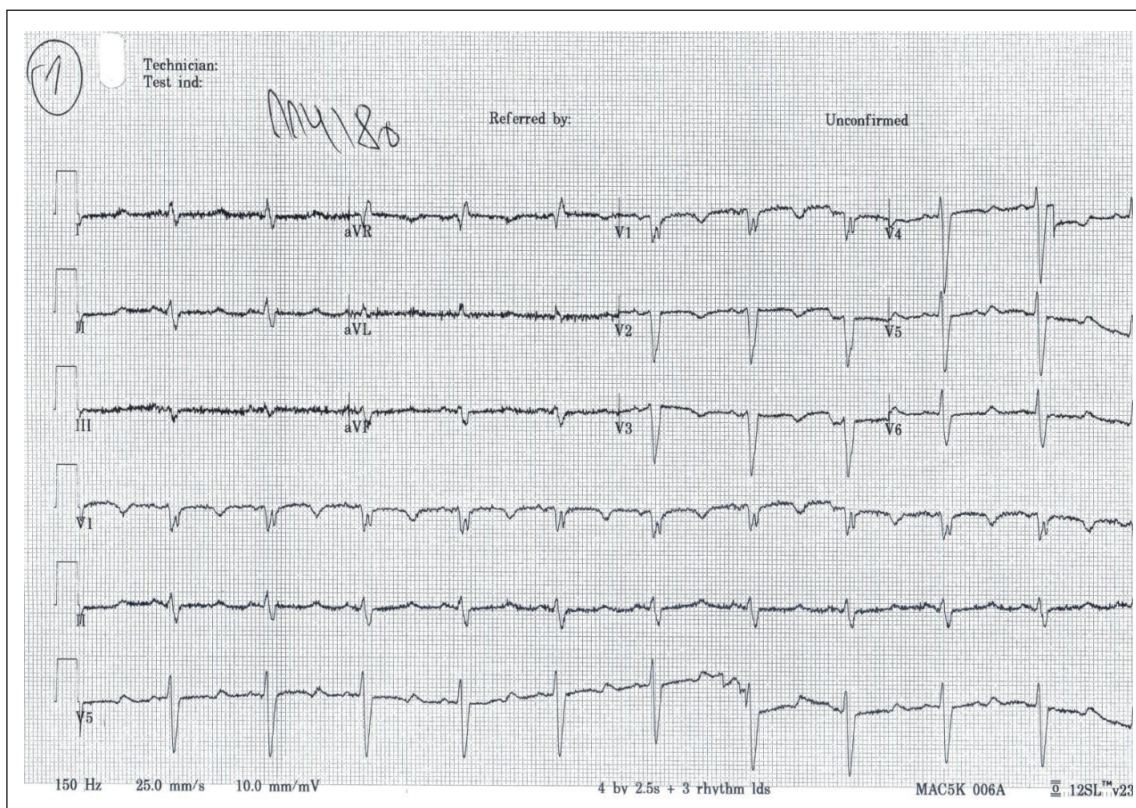
Dilatační kardiomyopatie je progresivní onemocnění srdečního svaly, které je charakterizováno dilatací srdečních komor a poklesem jejich kontraktility. Může být postižena jak levá, tak pravá komora srdeční. Je to třetí nejčastější příčina srdečního selhání a nejčastější důvod transplantace srdce. Dilatační kardiomyopatie má mnoho příčin včetně vrozených, infekčních a toxických. V mnoha případech se přesná etiologie dilatační kardiomyopatie zjistit nepodaří. Vzhledem k rozvoji genetického testování se však bude množství těchto tzv. idiopatických kardiomyopatií zřejmě snižovat.<sup>1</sup>

V následující kazuistice je popsán případ 74letého pacienta s dilatační kardiomyopatií s dlouhodobou hypokalcemií při hypoparathyreóze po totální thyreoidektomii. Po léčbě perorálním vápníkem a vitamínem D se systolická funkce komor výrazně zlepšila a došlo i k subjektivnímu a objektivnímu zlepšení stavu pacienta. Vzhledem k tomu, že hypokalcemií indukovaná dilatační kardiomyopatie je potenciálně reverzibilní, je důležité v rámci diferenciální

diagnostiky na tuto formu dilatační kardiomyopatie myslet. I když je tato cesta někdy velmi trnitá, jak je níže popsáno.<sup>2</sup>

## Popis případu

Čtyřiasedmdesátiletý pacient byl poprvé přijat na naše pracoviště v červenci roku 2017 na doporučení ambulantního kardiologa k provedení selektivní koronarografie pro námahovou dušnost (NYHA II) trvající půl roku. Při přijetí si pacient nestěžoval na jiné potíže, neudával bolesti na hrudi, palpitace, synkopu, otoky dolních končetin, kašel ani febrilie. V té době byl dlouhodobě léčen levothyroxinem pro hypothyreózu po strumektomii, kterou prodělal v roce 2009, perorálními antidiabetiky pro diabetes mellitus 2. typu, kombinací antihypertenziv (lisinopril, amlodipin, metipamid, betaxolol) a blokátorem tvorby kyseliny močové (allopurinol). V sedmdesáti letech podstoupil kurativní radioterapii pro karcinom prostaty. V době přijetí na naše oddělení byl pacient dispenzarizován urologem a onemocnění bylo v remisi.



Obr. 1 – EKG křivka. Sérová hypokalcemie má charakteristický vliv na změny EKG křivky. Hlavním znakem je prodloužení repolarizace komor, na EKG je patrné prodloužení segmentu ST, což vede k prodloužení intervalu QTc, a hrozí tak vznik torsade de pointes. Mezi vedlejší znaky patří zkrácení intervalu PQ, ploché až negativní vlny T a elevace ST imitující infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI).

Hodnoty krevního tlaku při přijetí byly v mezích normy, akce srdeční byla 77/min, neměl fyzikální známky srdečního selhávání a nebyla přítomna neurologická symptomatologie. Na EKG byl sinusový rytmus, nespecifická porucha nitrokomorového vedení a délka intervalu QTc byla 450 ms, tedy na horní hranici normy. Echokardiograficky byla popsána systolická dysfunkce levé komory srdeční s ejekční frakcí (EF) 44 %. Laboratorně byla přítomna lehká renální insuficience (S-kreatinin 126  $\mu\text{mol/l}$ , S-močovina 9,9  $\text{mmol/l}$ ), hypokalcemie (S-vápník 1,52  $\text{mmol/l}$ ), hyperfosfatemie (S-fosfor 1,8  $\text{mmol/l}$ ) a hypomagnezemie (S-hořčík 0,77  $\text{mmol/l}$ ) při normální hodnotě celkové bílkoviny a albuminu (S-celková bílkovina 74  $\text{g/l}$ , S-albumin 47  $\text{g/l}$ ), hodnota fT4 při substituci levothyroxinem byla v normě (S-fT4 20,7  $\text{pmol/l}$ ), zatímco hodnota parathormonu byla snižená (S-parathormon 1  $\text{pmol/l}$ ) (tabulka 1). Dle provedené selektivní koronarografie byly koronární tepny bez zúžení. Po provedených vyšetřeních byl pacient propuštěn s nově nasazenou substitucí kalcia do péče ambulantního lékaře s doporučením časně endokrinologické kontroly pro hypokalcemii při hypoparatyreóze, která byla velmi pravděpodobně komplikací totální thyreoidektomie (pozn. hypokalcémie s hodnotou celkového kalcia 1,64  $\text{mmol/l}$  byla dle dokumentace naší nemocnice přítomna již v roce 2013 během hospitalizace na urologickém oddělení, avšak nebyla jí věnována výraznější pozornost).

Tabulka 1 – Laboratorní hodnoty

|                                   | Červenec 2017 | Červen 2018 | Září 2018 |
|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------|
| S-vápník, $\text{mmol/l}$         | 1,52          | 1,06        | 2,1       |
| S-fosfor, $\text{mmol/l}$         | 1,8           | 2,2         | 1,5       |
| S-hořčík, $\text{mmol/l}$         | 0,77          | 0,6         | –         |
| S-kreatinin, $\mu\text{mol/l}$    | 126           | 181         | 130       |
| S-močovina, $\text{mmol/l}$       | 9,9           | 15,2        | 10        |
| S-celková bílkovina, $\text{g/l}$ | 74            | –           | –         |
| S-albumin, $\text{g/l}$           | 47            | –           | –         |
| S-fT4, $\text{pmol/l}$            | 20,7          | 21,7        | –         |
| S-parathormon, $\text{pmol/l}$    | 1             | –           | –         |
| S-TSH, $\text{mU/l}$              | 1,2           | 1,57        | –         |
| B-hemoglobin, $\text{g/l}$        | 133           | 161         | –         |

Tabulka 2 – Echokardiografické parametry

|  | Červen 2018 | Září 2018 |
|--|-------------|-----------|
| Ejekční frakce levé komory (%)                                   | 26          | 50        |
| End-diastolický rozměr levé komory (mm)                          | 63          | 58        |
| End-systolický rozměr levé komory (mm)                           | 52          | 42        |
| Plocha levé síně ( $\text{cm}^2$ )                               | 31,1        | 26,5      |
| End-diastolický rozměr pravé komory (mm)                         | 46          | 34        |
| Stupeň mitrální regurgitace (I.–IV.)                             | II.–III.    | II.       |
| Vrcholový regurgitační gradient na trikuspidální chlopni (mm Hg) | 40          | 23        |

Na naše oddělení byl pacient znovu přijat v červnu roku 2018. Byl přijat překladem z interního oddělení spádové okresní nemocnice ke zvážení implantace implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) z primárně preventivní indikace pro těžkou systolickou dysfunkci komor při dilatační kardiomyopatii neischemické etiologie. V okresní nemocnici byl opakovaně hospitalizován pro těžké srdeční selhání včetně nutnosti přechodné hemodialýzy v rámci kardiorenálního syndromu. Echokardiograficky byla patrna dilatace všech srdečních oddílů, systolická dysfunkce obou srdečních komor, levá komora s těžkou systolickou dysfunkcí při difúzně snížené kontraktilitě, EF levé komory srdeční byla 26 %. Dále byla přítomna mitrální regurgitace II.–III. st. při dilataci anulu a známky středně závažné plicní hypertenze. Na EKG byl přítomen klidný sinusový rytmus, nespecifická porucha nitrokomorového vedení, nespecifické změny segmentu ST a prodloužená délka intervalu QTc na 600 ms. V laboratorních parametrech při přijetí dominovala renální insuficience (S-kreatinin 181  $\mu\text{mol/l}$ , S-močovina 15,2  $\text{mmol/l}$ ), těžká hypokalcemie (S-vápník 1,06  $\text{mmol/l}$ ), hyperfosfatemie (S-fosfor 2,2  $\text{mmol/l}$ ), hypomagnezemie (S-hořčík 0,6  $\text{mmol/l}$ ), elevace hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) na hodnotu 22 tis.  $\text{pg/ml}$ . Dle získaných informací byl pacient od našeho propuštění v roce 2017 dlouhodobě bez substituce kalcia a vitamínu D. Vzhledem k výše uvedenému bylo vyjádřeno podezření na hypokalcemii indukovanou dilatační kardiomyopatii a implantace ICD na našem oddělení indikována nebyla. Byla zahájena zpočátku parenterální substituce kalcia a perorální substituce vitamínu D. Pacient i jeho rodina byli opětovně poučeni o nutnosti užívání nasazené medikace. K další léčbě byl pacient přeložen na spádové interní oddělení. Již před překladem se pacient cítil lépe, postupně ustupovaly známky srdečního selhání, svalová síla se zlepšovala.

Po třech měsících substituční léčby a přiblížení hodnoty vápníku k normě (S-vápník 2,1  $\text{mmol/l}$ ) udával pacient celkové zlepšení zdravotního stavu, chodil pravidelně na procházky, při kterých nepozoroval výraznější dušnost, nebyl znovu hospitalizován. Echokardiograficky byla patrna pouze dilatace levé síně, ostatní srdeční oddíly nebyly dilatované, pravá komora vykazovala dobrou systolickou funkci, levá komora jevila lehkou hypokinezi septa, došlo ke zlepšení globální systolické funkce levé komory (EF LK 50 %), mitrální regurgitace se zmenšila na II. st. a nebyly přítomny známky klidové plicní hypertenze (tabulky 1, 2).

## Diskuse

Hypokalcemie je vzácnou příčinou dilatační kardiomyopatie. Od roku 1939, kdy byla hypokalcemická kardiomyopatie poprvé popsána, bylo dosud publikováno okolo 30 kazuistických sdělení u dospělých pacientů. Rozpoznání této příčiny je důležité zejména z toho důvodu, že příčina je převážně reverzibilní, a onemocnění tak lze zvrátit.<sup>2–4</sup>

Víme, že kalcium má řídicí roli při svalové kontrakci. Za pomoci kalciových kanálů vstupuje během fáze akčního potenciálu kardiomyocytu do nitra buňky, následně dochází k uvolnění kalciových iontů ze sarkoplazmatického retikula, zvýšení cytosolové koncentrace kalciových iontů,

navázání na troponin a změně konformace troponin-troponozinového komplexu a poté se spustí svalová kontrakce. Nedostatek kalcia proto narušuje celkovou dobu trvání přenosu kalciových iontů, a tak dochází k poruše kontraktility myokardu.<sup>5,6</sup> Kardiomyocyty jsou ovlivňovány ale i vitaminem D a parathormonem. Účinek vitamínu D byl v poslední době popisován v experimentální rovině, kde odstranění receptorů vitamínu D u myši a nedostatek vitamínu D u krys vedly k hypertrofii srdeční svaloviny a fibróze.<sup>2,7</sup> Byly publikovány i epidemiologické studie popisující souvislost hodnoty vitamínu D se systolickou funkcí levé komory srdeční. Například studie pacientů podstupujících selektivní koronarografii ukázala spojitost nižší hodnoty vitamínu D s poklesem systolické funkce komor a vyšší mortalitou z kardiovaskulárních příčin.<sup>2,8,9</sup> Kromě známých účinků parathormonu, jejichž výsledným efektem je zvýšení kalcia a snížení fosfátů v krvi, je u kardiomyocytů popisován pozitivně chronotropní efekt.<sup>2</sup>

Ve výše prezentované kazuistice je popisován případ pacienta, u kterého nebyla včas rozpoznána komplikace výkonu na štítné žláze. Stalo se tak i přesto, že nízká hodnota vápníku byla dokumentována nedlouho po zákroku, avšak nebyla jí věnována dostatečná pozornost. Pacient byl roky bez výraznějších obtíží. Dlouhodobě trvající hypokalcemie nakonec vyústila v poruchu systolické funkce levé komory srdeční, která se subjektivně projevila jako námahová dušnost. Diagnózu hypokalcemie v tomto případě jistě ztížila i nepřítomnost výraznějších neuromuskulárních, psychických a jiných nápadnějších příznaků. Na dalším zhoršení stavu pacienta mělo pak bohužel i vliv přerušení terapie hypokalcemie po předání pacienta do ambulantní péče. Stav nakonec vyústil až v kardiorenální selhání s nutností akutní dialýzy. Kvůli zvýšeným ztrátám kalciových iontů do moči se při stávající progresi chronické renální insuficience dále zhoršovala hodnota kalcemie a vzhledem k porušení příštítých tělísek nemohlo dojít ke zvýšené sekreci parathormonu a zvýšení hodnoty kalcia, jako tomu bývá při sekundární hyperparathyreóze.<sup>10,11</sup> Současná léčba kličkovým diuretikem dále zhoršovala vylučování kalciových iontů do moči, a proto i odezva na standardní léčbu srdečního selhání nebyla adekvátní, pacient na léčbu špatně reagoval, a doba hospitalizace tak byla nepřiměřeně dlouhá. Kazuistika je názornou ukázkou toho, jak je suplementace kalcia v tomto případě dilatační kardiomyopatie tou zásadní léčbou, čehož je důkazem i rychlé zlepšování pacienta v prvních dnech podávání kalcia. Při kontrole pacienta po necelém čtvrt roce léčby došlo nejen k celkovému zlepšení jeho stavu, ale i k výraznému zlepšení srdeční kontraktility levé i pravé komory srdeční prakticky až k normálním hodnotám. Je pravděpodobné, že s pokračující léčbou se stav může nadále zlepšovat.

## Závěr

Vzhledem k tomu, že hypokalcemii indukovaná dilatační kardiomyopatie je potenciálně reverzibilní, u dospělé populace nejčastěji způsobená hypoparathyreózou, měli bychom po ní aktivně pátrat, zvláště u takových pacientů, u kterých je příčina dilatační kardiomyopatie nevysvětlitelná a kteří podstoupili operační zákrok na štítné žláze.



Vyšetření kalcemie je jednoduché a může zásadně ovlivnit další osud pacienta. Kromě toho hypokalcemie způsobuje i změny na EKG, jak tomu bylo i v tomto případě. V poslední době se nám ale bohužel zdá, že je správná interpretace EKG zapomenutým uměním (obr. 1).

#### **Prohlášení autorů o možném střetu zájmů**

Žádný střet zájmů.

#### **Financování**

Žádné.

#### **Prohlášení autorů o etických aspektech publikace**

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

#### **Literatura**

1. Elliot P, Andersson B, Arbustini E, et al., Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
2. Bansal B, Bansal M, Bajpai P, Garewal HK. Hypocalcemic cardiomyopathy-different mechanisms in adult and pediatric cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2627–2632.
3. Sung JK, Kim JY, Dong RW, et al. Hypocalcemia Induced Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010;18:25–27.
4. Jung YJ, Kim SE, Hong JY, et al. Reversible dilated cardiomyopathy, *Kor J Intern Med* 2013;28:605–608.
5. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002;415:198–205.
6. Szent-Györgyi AG. Calcium regulation of muscle contraction. *Biophys J* 1975;15:707–723.
7. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg HK, et al. Functional Vitamin D Receptor (VDR) in the T-Tubules of Cardiac Myocytes: VDR Knockout Cardiomyocyte Contractility. *Endocrinol* 2008;149:558–564.
8. Fall T, Shiue I, Bergeå af Geijerstam P, et al., Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail* 2012;14:985–991.
9. Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. Association of Vitamin D Deficiency with Heart Failure and Sudden Cardiac Death in a Large Cross-Sectional Study of Patients Referred for Coronary Angiography. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93:3927–3935.
10. Souberbielle JP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD, *Kidney Int* 2010;77:93–100.
11. Arora P, Verrelli M, Chronic Kidney Disease. <https://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>. Updated Jul 17, 2018