



21

Diagnostic approach and treatment of hypocalcemia

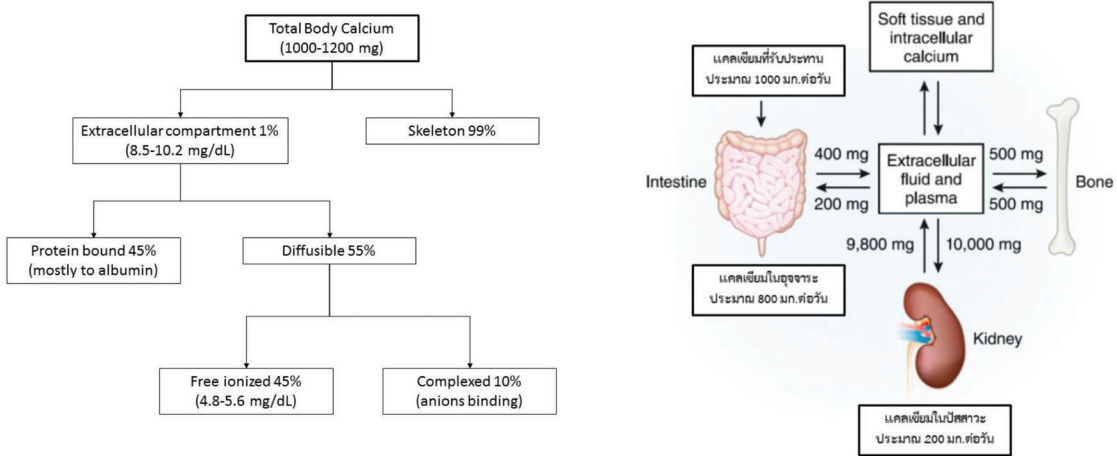
สุวศิน อุดมกาญจนนันท์

บทนำ

แคลเซียมเป็นธาตุที่มีความสำคัญของสิ่งมีชีวิต โดยมีหน้าที่ในการควบคุมสมดุลต่างๆ ของกล้ามเนื้อ กระดูก และการทำงานในระดับเซลล์ ความผิดปกติของแคลเซียมจึงมีความสำคัญและมีผลต่อการทำงานของร่างกายทำให้สิ่งมีชีวิตไม่สามารถควบคุมระบบต่างๆ ได้และเสียชีวิตในที่สุด ในบทความนี้จะกล่าวถึงความผิดปกติของสมดุลแคลเซียมต่ำทั้งในประเด็นของพยาธิสรีรวิทยา ขั้นตอนการวินิจฉัย สาเหตุ และการแก้ไขภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

พยาธิสรีร:

แคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) หมายถึงภาวะที่ระดับของ total calcium ในเลือดน้อยกว่า 8.5 มก./ดล. (2.1 มิลลิโมล/ลิตร) หรือ ionized calcium น้อยกว่า 4.8 มก./ดล. (1.2 มิลลิโมล/ลิตร) โดยในภาวะปกติแคลเซียมจะอยู่ในกระดูกและฟันร้อยละ 98-99 ของปริมาณแคลเซียมทั้งหมดในร่างกาย และอยู่ใน extracellular fluid ร้อยละ 1-2 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. แสดงสัดส่วนของแคลเซียมในร่างกายและการควบคุมสมดุลของแคลเซียม^(1,2)

โดยที่ free ionized calcium เท่านั้นที่เป็น biologically active ต่อการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกาย ในภาวะ alkalemia จะมีการเพิ่มขึ้นของ protein-bound calcium และทำให้ ionized calcium ลดลง ผู้ป่วยจะมีอาการของ hypocalcemia ได้ถึงแม้ว่าระดับของ total calcium ปกติ ในทางตรงกันข้าม ภาวะ hypoalbuminemia นั้นมีการลดลงของ total calcium (เนื่องจาก protein-bound calcium ลดลง) แต่ระดับของ ionized calcium อาจยังอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ โดยสามารถคำนวณค่า corrected calcium จากสมการที่ 1

$$\text{Corrected calcium (mg./dl.)} = \text{measured calcium (mg./dl.)} + [0.8 \times (4 - \text{serum albumin (g./dl.)})]$$

----- สมการที่ 1

ค่า corrected calcium นี้เป็นค่าที่คาดการณ์ total calcium ในผู้ป่วยรายนั้นๆ หากมี serum albumin ผิดปกติไป และใช้การอนุมานว่าค่า ionized calcium จะอยู่ในเกณฑ์ปกติด้วยหากมีค่า corrected calcium ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งจำเป็นต้องใช้ความระมัดระวังในการแปลผลกล่าวคือ เนื่องจากในอดีตการวัด ionized calcium นั้นทำได้ยากและมีค่าใช้จ่ายแพง⁽³⁾ จึงทำให้การคำนวณ corrected calcium เป็นที่นิยม แต่ในปัจจุบันมีข้อมูลมากขึ้นว่าค่า corrected calcium ที่ปกติอาจจะไม่ได้บ่งบอกถึงระดับของ ionized calcium ที่ปกติด้วยและมีปัจจัยอีกหลายประการ (เช่นภาวะ alkalemia) ที่มีผลต่อ ionized calcium โดยที่ค่า total calcium ไม่เปลี่ยนแปลง ร่วมกับการวัด ionized calcium โดยวิธี ion-selective electrode สามารถทำได้แพร่หลายมากขึ้น ปัจจุบันจึงแนะนำให้วัด ionized calcium ในการวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและใช้เป็นค่าตัวแทนระดับแคลเซียมในการรักษา⁽⁴⁾

อาการ อาการแสดงทางคลินิก

ตารางที่ 1. อาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

<p>Neuromuscular irritability</p> <ul style="list-style-type: none"> • General fatigability and muscle weakness • Paresthesia and numbness • Circumoral and peripheral extremity tingling • Muscle twitching and cramping • Tetany and carpopedal spasm • Chvostek's and Trousseau's sign^a • Laryngeal and bronchial spasms 	<p>Altered central nervous system function</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emotional disturbances (irritability, depression) • Altered mental status and coma • Tonic-clonic seizures • Papilledema and pseudotumor cerebri • Cerebral calcification • Parkinsonism and dementia
<p>Cardiovascular complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lengthening of the QTc interval • Dysrhythmia • Hypotension • Congestive heart failure 	<p>Dermatologic and ocular complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dry skin, coarse hair, brittle nails • Cataracts

หมายเหตุ: ^aChvostek's sign: เคาะที่ facial nerve บริเวณ 1-2 เซนติเมตรหน้าต่อ earlobe ผลเป็นบวมเมื่อมีการกระตุ้นของมูรริมฟีปากบน (grade I), ปีกจมูก (grade II) และกล้ามเนื้อรอบดวงตา (grade III).

Trousseau's sign: ขึ้น blood pressure cuff ที่ต้นแขนเหนือระดับ systolic blood pressure 3 นาที ผลเป็นบวมเมื่อมี carpal spasm (flexion ของ wrist joint และ metacarpopharyngeal joint, extension ของ interphalangeal joint, adduction ของ thumb)

สาเหตุ

Pseudohypocalcemia คือภาวะที่มีสารรบกวนการตรวจวัด total calcium เมื่อใช้วิธี colorimetric assays สารที่มีรายงานคือกลุ่ม gadolinium⁽⁵⁾ ได้แก่ gadodiamide, gadoversetamide และ gadopentate เมื่อนำเลือดที่มีสารเหล่านี้ไปตรวจระดับแคลเซียมโดยใช้ o-Cresolphthalein colorimetric method (Modular P kit, Roche Diagnostic Ltd, UK) จะมีการจับกันของ gadolinium และ o-Cresolphthalein complex ซึ่งรบกวน ultraviolet adsorbance และรายงานผลเป็น hypocalcemia ได้ วิธีแก้ไขคือนำเลือดไปตรวจซ้ำโดยวิธี ion-selective electrode เพื่อยืนยัน ionized calcium ที่อยู่ในระดับปกติ

ในภาวะที่เข้าได้กับ vitamin D-related conditions นั้นมักตรวจพบระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ร่วมกับระดับฟอสเฟตต่ำและ PTH ที่สูง โดยจะสามารถแยก vitamin D deficiency ออกจาก vitamin D resistance โดยในภาวะ vitamin D deficiency นั้นจะตรวจพบระดับ 25(OH)D ต่ำ (น้อยกว่า 10 ng/mL) และ 1,25(OH)₂D ต่ำหรือปกติ ในขณะที่ภาวะ vitamin D resistance จะตรวจพบระดับ 25(OH)D ปกติ และ 1,25(OH)₂D ปกติ (VDDR-1) หรือสูง (VDDR-2)

ตารางที่ 2. สาเหตุของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

โรคหรือภาวะที่มีแคลเซียมในเลือดต่ำ	คำอธิบาย
<p>PTH-related conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoparathyroidism <ul style="list-style-type: none"> o Post-surgery o Neck radiation o Autoimmune disease o Metastatic infiltration o Heavy metal o Abnormal development/genetic diseases • Pseudohypoparathyroidism • Hypomagnesemia and hypermagnesemia 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Autoimmune disease ที่พบ hypoparathyroidism ได้บ่อยคือ autoimmune polyglandular syndrome type I (อาการร่วมที่พบได้คือ mucocutaneous candidiasis และ adrenal insufficiency) ➤ Heavy metal deposition เช่นที่พบใน hemochromatosis และ Wilson's disease ➤ Genetic mutations ที่มีผลทำให้ loss of function ของ PTH มีหลายรูปแบบ (AD, AR, X-linked inheritance หรือ sporadic mutation) และเป็นได้ทั้ง isolated hypoparathyroidism (PTH gene mutation โดยตรง) หรือเป็นส่วนหนึ่งของ complex genetic syndrome (mutation ของ CaSR หรือ transcription factors หรือ regulators อื่นใน parathyroid gland development เช่น DiGeorge syndrome)⁽⁶⁾ ➤ Pseudohypoparathyroidism คือการที่เนื้อเยื่อในร่างกายไม่ตอบสนองต่อ PTH เกิดจากการ loss of function mutation ของ GNAS ซึ่งเป็นโปรตีนที่ส่งสัญญาณภายในเซลล์ให้เกิดการตอบสนองเมื่อมี PTH มาจับที่ receptor ของเซลล์นั้น ผู้ป่วยจะมีระดับ PTH สูงและอาจพบ Albright's hereditary osteodystrophy ร่วมด้วยได้ (round facies, mental retardation, frontal bossing, short stature, obesity, ectopic calcification และ brachydactyly โดยเฉพาะ 4th metacarpal bone)⁽⁷⁾ ➤ Hypomagnesemia จะทำให้เกิด PTH resistance และมีผลยับยั้งการหลั่ง PTH ออกจากต่อมพาราไทรอยด์ ➤ Hypermagnesemia สามารถกระตุ้น CaSR ที่ต่อมพาราไทรอยด์ได้และยับยั้งการหลั่ง PTH

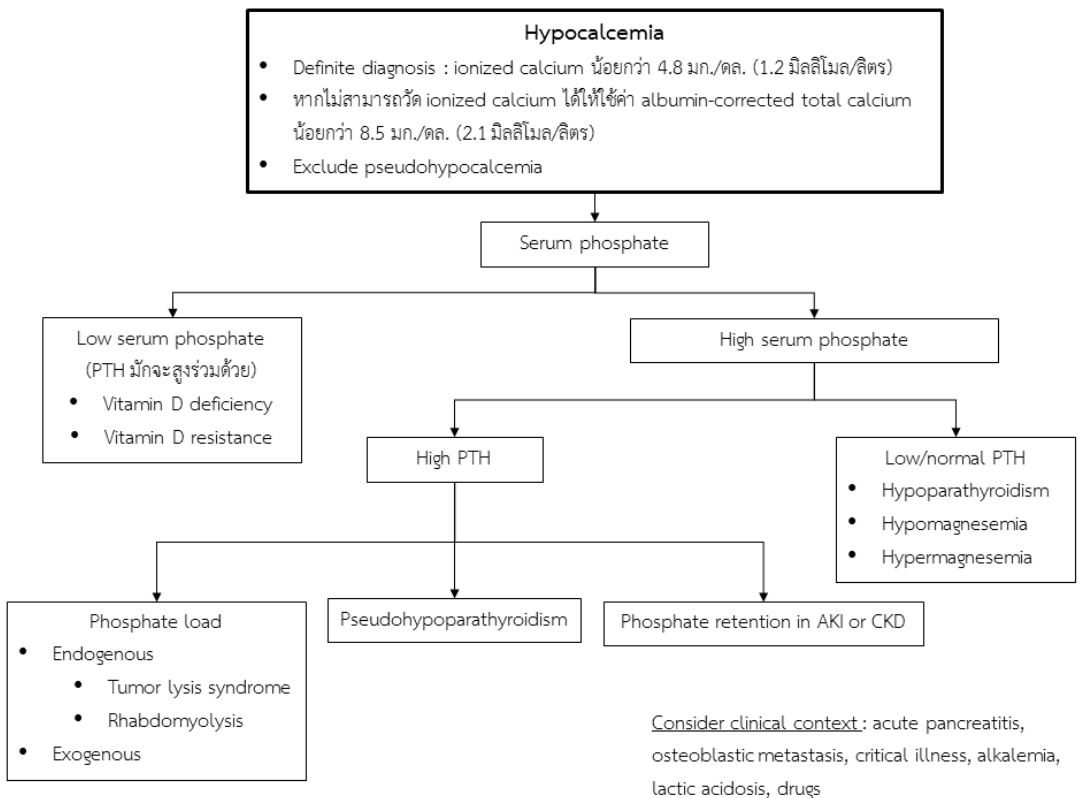
โรคหรือภาวะที่มีแคลเซียมในเลือดต่ำ	คำอธิบาย
<p>Vitamin D-related conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D deficiency <ul style="list-style-type: none"> o Nutritional deficiency o Insufficient sunlight exposure o Malabsorption/gastric bypass o Cirrhosis o Chronic kidney disease • Vitamin D resistance 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitamin D resistance แบ่งได้ 2 ชนิด⁽⁶⁾ <ul style="list-style-type: none"> o Vitamin D-dependent rickets type I (VDDR-1) ถ่ายทอดแบบ AR เกิดจาก loss of function mutation ของยีนที่ควบคุมกระบวนการ 1-alpha hydroxylation การรักษาคือให้ calcitriol หรือ alfacalcidol o Vitamin D-dependent rickets type II (VDDR-2) หรือ vitamin D-resistant rickets ถ่ายทอดแบบ AR เกิดจาก loss of function mutation ของ vitamin D receptor gene การรักษาต้องให้แคลเซียมขนาดสูงเท่านั้น
<p>Increased extravascular calcium deposition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperphosphatemia <ul style="list-style-type: none"> o Tumor lysis syndrome o Rhabdomyolysis o Exogenous phosphate load (phosphate-containing laxatives and enemas) o Phosphate retention in acute kidney injury and chronic kidney diseases • Osteoblastic metastasis • Acute pancreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Osteoblastic metastasis มักพบใน breast และ prostate cancer ➤ Acute pancreatitis เป็นสาเหตุของแคลเซียมในเลือดต่ำผ่านกระบวนการ saponification (free fatty acid ทำปฏิกิริยากับแคลเซียมเกิดเป็น calcium soap precipitation)

โรคหรือภาวะที่มีแคลเซียมในเลือดต่ำ	คำอธิบาย
Drug-induced⁽⁹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate • Denosumab • Cinacalcet • Loop diuretics • Aminoglycoside • Cisplatin • Citrate (blood transfusion/ apheresis) • Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) in radiocontrast media • Foscanet • Fluoride • Phenobarbital/phenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bisphosphonate และ denosumab ลดระดับแคลเซียมจากการยับยั้ง bone resorption ➤ Cinacalcet เมื่อจับกับ CaSR จะเพิ่มความไวของ CaSR ต่อการกระตุ้นโดยแคลเซียมและลดการหลั่ง PTH ➤ Loop diuretics และ aminoglycoside กระตุ้นให้เกิด calciuria เพิ่มมากขึ้น ➤ Cisplatin ทำให้เกิด hypocalcemia ผ่าน renal magnesium wasting ➤ Citrate, EDTA, foscanet และ fluoride จะไปแย่งจับ free ionized calcium ทำให้เมื่อวัด total calcium จะอยู่ในเกณฑ์ปกติในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการของ hypocalcemia ➤ Phenobarbital และ phenytoin เพิ่ม hepatic breakdown ของ 25(OH)D และ 1,25(OH)₂D ผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ 24-hydroxylase
Decreased ionized calcium <ul style="list-style-type: none"> • Alkalemia • Lactic acidosis 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ภาวะ alkalemia จะเพิ่ม protein-bound calcium และลด free ionized calcium หากตรวจระดับของ total calcium จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ➤ Lactic acid จะแย่งจับ free ionized calcium ทำให้มีอาการ hypocalcemia ได้แม้ total calcium ปกติ⁽¹⁰⁾
Critical illness	<ul style="list-style-type: none"> ➤ มีหลายสาเหตุข้างต้นร่วมกัน (multifactorial) แต่ที่เป็น non-classical pathway ของ hypocalcemia คือการมี interleukins (IL-1-beta และ IL-6) กระตุ้น CaSR เป็นสาเหตุให้ลดการหลั่ง PTH จากต่อมพาราไทรอยด์⁽¹¹⁾

คำย่อ: PTH; parathyroid hormone, GNAS; guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating, CaSR; calcium-sensing receptor, AD; autosomal dominant, AR; autosomal recessive

แนวทางการวินิจฉัย

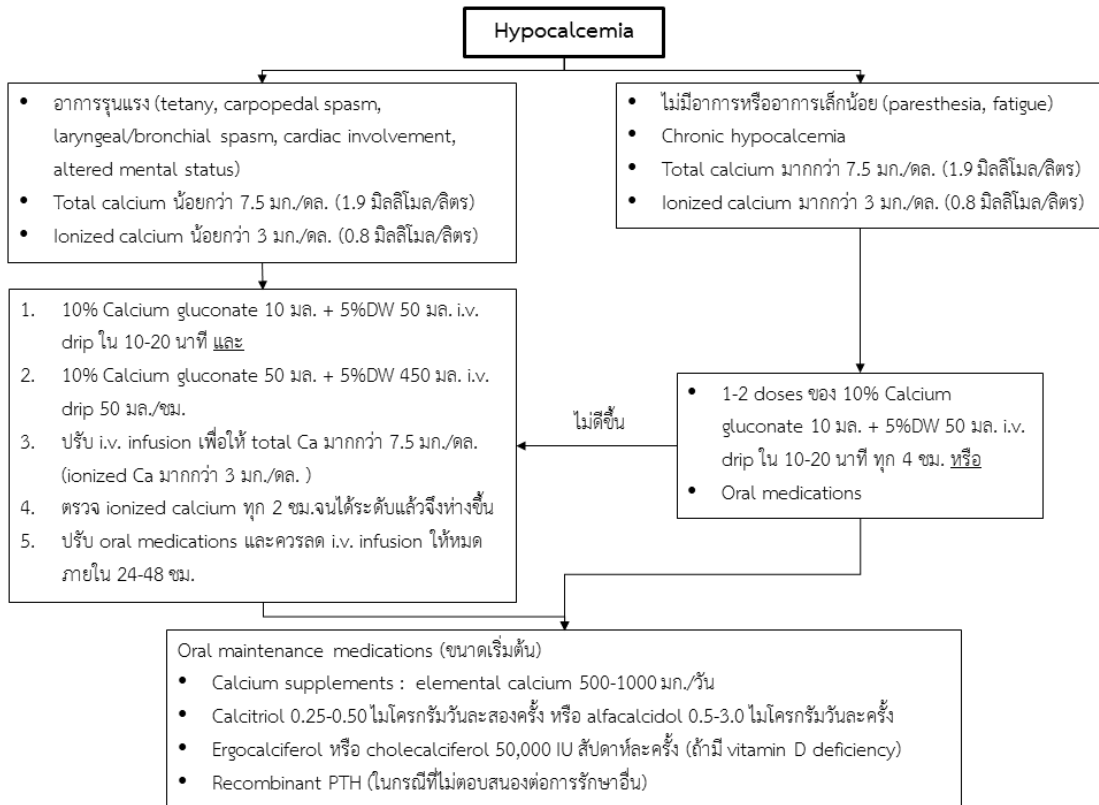
ยังไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำโดยตรงระหว่าง Chvostek's sign และ Trousseau's sign การศึกษาที่ผ่านมาที่มีข้อมูลว่า Trousseau's sign นั้นมีความน่าเชื่อถือมากกว่าโดยมีความจำเพาะและความไวประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ต่อภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ในขณะที่ Chvostek's sign มีความไว 70 เปอร์เซ็นต์ต่อภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและสามารถพบในผู้ที่มีการแคลเซียมปกติได้ 10 เปอร์เซ็นต์⁽⁶⁾



แผนภาพที่ 1. แนวทางการวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

การรักษา

การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ



แผนภาพที่ 2. แสดงแนวทางการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

ในการรักษาภาวะแคลเซียมต่ำนั้น ควรให้การรักษาที่จำเพาะต่อโรคที่เป็นสาเหตุของ hypocalcemia ร่วมด้วยเสมอเช่น การให้ magnesium supplement ในผู้ที่มี hypomagnesemia หรือการครอบกวดหายใจในผู้ป่วยที่มีภาวะ respiratory alkalosis จาก hyperventilation syndrome และทำให้แคลเซียมในรูปของสารน้ำนิยมใช้ calcium gluconate มากกว่า calcium chloride เนื่องจากมีการเกิด extravasation-induced skin necrosis น้อยกว่า โดยมีเป้าหมายของการรักษาในระยะยาวคือ

- ผู้ป่วยต้องไม่มีอาการของแคลเซียมในเลือดต่ำ
- ระดับแคลเซียมอยู่ในระดับ low-normal range คือ total calcium 8-8.5 มก./ดล. หรือ ionized calcium 3.2-4.8 มก./ดล.
- ในผู้ที่มี hypoparathyroidism หลังจากให้ calcium supplement หรือ vitamin D จะมีแคลเซียมในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากและเพิ่มโอกาสเกิดนิ่วหรือ nephrocalcinosis ได้ ดังนั้นควรตรวจ

ปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเป็นระยะเพื่อรักษาระดับแคลเซียมในปัสสาวะให้น้อยกว่า 300 mg ต่อวัน หรือใช้ยากลุ่ม thiazide เพื่อลด calciuria

- ระหว่างการรักษาควรตรวจการทำงานของไตและตรวจตาเพื่อเฝ้าระวังต่อกระจกเป็นระยะ

สรุป

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำเป็นภาวะที่มีอันตรายร้ายแรง โดยหากไม่ได้รับการรักษาที่รวดเร็ว และเหมาะสมจะมีผลต่อความเสียหายระยะยาวของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายและเสียชีวิตในที่สุด การสืบค้นหาสาเหตุของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำก็มีความสำคัญเนื่องจากหากให้การรักษาที่ถูกต้องแล้ว จะสามารถป้องกันการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำซ้ำอีกได้ในอนาคต แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่มีแคลเซียมในเลือดต่ำทุกรายจึงต้องคำนึงถึงการวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรคของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำนี้ไว้เสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Johnson RJ, Feehally J, Floege Jr. *Comprehensive clinical nephrology*. 5th edition. ed. Philadelphia, PA :: Elsevier/Saunders; 2015.
2. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-72.
3. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*. 1973;4(5893):643-6.
4. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet*. 1998;352(9124):306-11.
5. Davenport A, Whiting S. Profound pseudohypocalcemia due to gadolinium (Magnevist) contrast in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(2):350-2.
6. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403.
7. Shaw NJ. A Practical Approach to Hypocalcaemia in Children. *Endocr Dev*. 2015;28:84-100.
8. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner & Rector's the kidney*. 10th edition. ed. Philadelphia :: Elsevier; 2016.
9. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635-42.
10. Youngquist ST, Heyming T, Rosborough JP, Niemann JT. Hypocalcemia following resuscitation from cardiac arrest revisited. *Resuscitation*. 2010;81(1):117-22.
11. HENDY GN, CANAFF L. Calcium-Sensing Receptor Gene: Regulation of Expression. *Front Physiol*. 2016;7:394.

