

## Casuïstiek

### Hypomagnesiëmie\*

M.A.C. BROEREN en H.L. VADER

Magnesium is een essentieel element voor het menselijk lichaam. Het is essentieel als cofactor voor tal van enzymreacties, speelt een belangrijke rol in DNA-replicatie en -transcriptie en is noodzakelijk voor zenuwgeleiding en iontransport. Bij magnesiumdeficiëntie kunnen deze functies gestoord zijn, hetgeen zich kan uiten in cerebrale, neuromusculaire en cardiale klachten in combinatie met hypokaliëmie en hypocalciëmie. De magnesiumconcentratie wordt vaak niet routinematig gecontroleerd, maar alleen bij een verdenking op hypomagnesiëmie. Door het specifieke klinische klachtenpatroon wordt hypomagnesiëmie echter niet altijd herkend en ontstaat de mogelijkheid dat een magnesiumdeficiëntie als oorzaak van klachten wordt gemist.

Dit artikel beschrijft twee casus uit ons ziekenhuis waarbij een magnesiumdeficiëntie is geconstateerd in combinatie met hypokaliëmie en hypocalciëmie. Naar aanleiding van deze casus worden de magnesiumhomeostase en de pathofysiologie van hypomagnesiëmie besproken. In beide casus bleek de hypomagnesiëmie te worden veroorzaakt door de protonpompremmer omeprazol. Deze bijwerking is recent ontdekt en kan optreden bij alle protonpompremmers. Bij patiënten met een onverklaarde, refractaire hypokaliëmie of hypocalciëmie dient een magnesiumdeficiëntie als onderliggende oorzaak van de klachten overwogen te worden. Het gebruik van protonpompremmers dient aan het rijtje van mogelijke oorzaken van hypomagnesiëmie te worden toegevoegd.

*Trefwoorden: hypomagnesiëmie; protonpompremmers; hypocalciëmie; hypokaliëmie; omeprazol*

*Klinisch Laboratorium, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven*

\* Een gedeelte van dit artikel is in andere vorm eerder gepubliceerd als referentie 3.

Correspondentie: dr. ir. M.A.C. Broeren, Máxima Medisch Centrum, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven  
E-mail: m.broeren@mmc.nl

### Casusbeschrijving

#### *Klinische presentatie*

Patiënt 1. Vijf jaar geleden werd een 80-jarige vrouw opgenomen in ons ziekenhuis vanwege diarree, misselijkheid en anorexie. Ze klaagde tevens over spierkrampen in haar handen en nocturne dyspnoe. Ze was bekend met hypertensie, verschillende urinewegoperaties wegens urine-incontinentie, diabetes mellitus, hartfalen en astma bronchiale. Een gastroscopie onderzoek, drie jaar eerder uitgevoerd wegens milde gastro-oesofageale refluxklachten, liet een hiatushernia zien. Sindsdien gebruikte ze omeprazol (40 mg/dag). Daarnaast gebruikte ze atorvastatine, amlodipine, carbasalaatcalcium, metformin, furosemide en metoprolol. Bloedonderzoek gaf aan dat er sprake was van een hypocalciëmie (gecorrigeerd<sup>1</sup> calcium 1,31 mmol/l) in combinatie met een laag normaal PTH (1,6 pmol/l), een milde hypokaliëmie (3,2 mmol/l) en een ernstige hypomagnesiëmie (< 0,08 mmol/l). De patiënt werd behandeld met intraveneus magnesiumsulfaat, intraveneus calciumgluconaat en oraal kalium waarop haar elektrolytstoornissen en klachten verdwenen. Nadat gestopt was met de intraveneuze magnesiuminfusie ontstond echter binnen twee weken weer een hypomagnesiëmie. Orale inname van magnesiumoxide (1000 mg/dag) en calciumcarbonaat resulteerde in een constant licht verlaagde magnesiumconcentratie van ongeveer 0,65 mmol/l maar een normale calcium- en kaliumconcentratie. Er werd geen oorzaak gevonden voor de hypomagnesiëmie.

Patiënt 2. Twee jaar geleden werd een 58-jarige man opgenomen in ons ziekenhuis nadat hij was flauwgevallen terwijl hij in zijn tuin werkte. Hij had tevens convulsies in armen en benen. Vóór deze gebeurtenis was hij niet ziek geweest maar had hij wel al enkele weken last van spierkrampen. Zijn ziektegeschiedenis omvatte een oesofagitis, pneumothorax, hypertensie, hypercholesterolemie, een heupfractuur en een vergelijkbare aanval van convulsies een jaar eerder. Hij

<sup>1</sup> Gecorrigeerde calcium concentratie:  
 $[Ca] = [Ca]_{\text{gemeten}} - 0,013 * [\text{albumine}] + 0,56$ .

gebruikte geen alcohol. Hij gebruikte omeprazol (40 mg/dag), captopril en simvastatine. Lichamelijk onderzoek liet geen afwijkingen zien. Uit bloedonderzoek bleek dat er sprake was van hypocalciëmie (1,65 mmol/l), hypokaliëmie (2,7 mmol/l) en hypomagnesiëmie (0,16 mmol/l). Intraveneuze toediening van magnesium, calcium en kalium werd gestart. MRI- en EEG-onderzoek lieten geen afwijkingen zien. Urine-onderzoek liet een magnesiumexcretie kleiner dan 0,03 mmol/dag zien. Door dagelijkse orale inname van magnesiumoxide (1000 mg/dag) en calciumcarbonaat (500 mg/dag) normaliseerden de elektrolytspiegels en verdwenen de spierkrampen. Er werd echter geen oorzaak gevonden voor de elektrolytstoornissen.

### Onderzoek

Op basis van recente literatuur werd gespeculeerd dat de hypomagnesiëmie van beide patiënten mogelijk zou kunnen worden veroorzaakt door de protonpompremmer omeprazol (1, 2). Om dit te onderzoeken is bij beide patiënten de magnesiumoxidesuppletie gestopt. Vervolgens is omeprazol vervangen door ranitidine, een H<sub>2</sub>-receptorantagonist, en is onderzocht of de verandering van medicatie invloed had op de magnesium-, calcium- en kaliumspiegel. De magnesiumexcretie is bepaald uit 24-uursurinemonsters. Indien de patiënten fysieke klachten zouden krijgen passend bij een verlaagde magnesium-, calcium- of kaliumspiegel, óf indien de magnesium-, calcium- of kaliumspiegel zou dalen tot respectievelijk 0,30, 1,8 of 3,0 mmol/l zou direct de medicatie worden gestopt. Beide patiënten hebben ingestemd om mee te werken aan het onderzoek. Twee weken na het stoppen van de magnesiumoxide was de plasmamagnesiumconcentratie van patiënt 1 gedaald van 0,65 mmol/l naar 0,35 mmol/l (figuur 1). Het calcium daalde naar 1,98 mmol/l bij een PTH-concentratie van 3,9 pmol/l. Ook de kaliumspiegel daalde maar bleef binnen het referentie-interval. De magnesiumexcretie in urine was < 0,03 mmol/dag (referentie-interval 3,0-5,0 mmol/dag) en de fractionele magnesiumexcretie was < 0,5%. Na omzetting van omeprazol in ranitidine normaliseerden de magnesium- en calciumconcentratie binnen tien dagen zonder suppletie van magnesium. Ook was een stijging waarneembaar in de magnesiumexcretie.

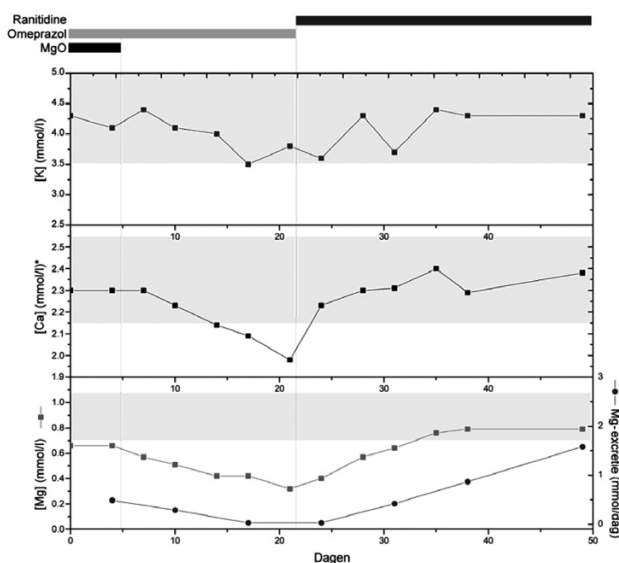
Patiënt 2 is op identieke wijze behandeld en liet een vergelijkbaar verloop zien na het stoppen van de MgO-suppletie. Binnen een week was de magnesiumconcentratie afgenomen van 0,69 naar 0,32 mmol/l. De calciumconcentratie daalde maar bleef binnen het referentie-interval. De kaliumconcentratie daalde naar 3,1 mmol/l, de magnesiumexcretie was < 0,03 mmol/l, de fractionele magnesiumexcretie < 0,5% en de PTH-concentratie bleef binnen het referentie-interval. Na omzetting van omeprazol in ranitidine normaliseerden de elektrolytwaarden binnen 10 dagen en steeg de renale magnesiumexcretie. Patiënt 2 kreeg na enkele dagen ranitidinegebruik enige refluxklachten, waarop is overgegaan op een andere protonpompremmer (pantoprazol). Hierbij ontwikkelde hij wederom een hypomagnesiëmie. Dit gebeurde ook met de protonpompremmer lansoprazol (3).

## Beschouwing

### Magnesiumhomeostase

Magnesium is een essentieel element voor het menselijk lichaam. Bij een plasmamagnesiumconcentratie lager dan 0,7 mmol/l spreekt men van een hypomagnesiëmie. Dit betekent doorgaans ook dat er een magnesiumdepletie (een tekort aan totaal lichaamsmagnesium) is, maar een normale magnesiumwaarde hoeft een magnesiumdepletie niet uit te sluiten (4).

De magnesiumhomeostase wordt bepaald door combinatie van gastro-intestinale opname, uitwisseling met bot en excretie via de nier. Hierbij speelt de nier de belangrijkste regulerende rol. In de darm wordt magnesium zowel via actief als passief transport opgenomen. Actief transport vindt plaats via het TRPM6-magnesiumkanaal, passief transport vindt plaats via paracellulaire diffusie (5). In de nier wordt ongeveer 80% van het totale plasma magnesium gefiltreerd in de glomerulus. Hiervan wordt 20-30% teruggeresorbeerd in de proximale tubulus en 50-60% in het dikke opstijgende deel van de lis van Henle. Dit laatste vindt plaats door middel van passief paracellulair transport via de transporteiwitten claudine-16 en claudine-19 (6-8). In de distale tubulus wordt 5-10% geresorbeerd via actief, transcellulair transport via TRPM6 (9, 10). Omdat hierna geen verdere resorptie plaatsvindt, bepaalt dit transport de uiteindelijke magnesiumexcretie in urine, normaliter 3-5% van de gefilterde magnesiumhoeveelheid. De terugresorptie is zeer efficiënt: bij een goede tubulusfunctie kan in geval van een magnesiumdeficiëntie meer dan 99% worden gereabsorbeerd. Het mechanisme dat de tubulaire terugresorptie van magnesium reguleert is complex en niet volledig opgehelderd. De regulatie blijkt niet afhankelijk te zijn van een enkel hormoon, maar van een samenspel van vele



**Figuur 1.** Overzicht van de kalium-, gecorrigeerde calcium- en magnesiumspiegel in plasma en de magnesiumuitscheiding in urine van patiënt 1 gedurende de onderzoeksperiode. De referentie-intervallen voor de parameters in plasma zijn als grijze gebieden aangegeven, de perioden waarin de verschillende preparaten zijn ingenomen staan boven de figuur aangegeven.

factoren waaronder EGF ('epidermal growth factor'), oestrogeen, PTH, vitamine D, calcitonine, glucagon, aldosteron, vasopressine, catecholaminen, calcium en natrium (11). Alleen voor EGF is het mechanisme waarop het de magnesiumhomeostase beïnvloedt opgehelderd (12, 13). Voor alle andere factoren is er alleen indirect bewijs.

### *Hypomagnesiëmie*

De prevalentie van hypomagnesiëmie in een ziekenhuispopulatie is ongeveer 10% (14, 15). Bij IC-patiënten kan dit percentage oplopen tot 65% (16, 17). Hypomagnesiëmie bij IC-patiënten is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en daarom wordt op een IC doorgaans de magnesiumspiegel routinematig gecontroleerd en wordt waar nodig magnesium gesuppleerd (18). Op andere afdelingen wordt de magnesiumconcentratie meestal alleen bepaald bij een klinische verdenking op hypomagnesiëmie. Oorzaken van hypomagnesiëmie kunnen worden onderscheiden in verlaagde inname, verminderde absorptie, gastro-intestinaal verlies of renaal verlies (19, 20). Diabetes mellitus is een van de meest voorkomende oorzaken van hypomagnesiëmie. De hypomagnesiëmie is het gevolg van renaal verlies door glycosurie en ketoacidurie. Omdat de magnesiumhomeostase mede is gekoppeld aan de natriumreabsorptie kan gebruik van lis- of thiazidediuretica leiden tot hypomagnesiëmie. Deze hypomagnesiëmie is vaak mild omdat door de volumecontractie de proximale opname van natrium, water en magnesium toeneemt (21). Magnesiumdeficiëntie komt voor bij 30% van de patiënten met chronische alcoholabusus door combinatie van verlaagde intake, gastro-intestinaal verlies en een gestoorde renale tubulusfunctie (22, 23). Deze door alcohol geïnduceerde tubulaire dysfunctie is omkeerbaar na 4 weken alcoholonthouding. Tubulaire dysfunctie met hypomagnesiëmie kan ook ontstaan door acute tubulusnecrose, nefrotoxische medicatie of bij zeldzame aangeboren aandoeningen zoals geïsoleerde dominante hypomagnesiëmie, het syndroom van Gitelman of hypomagnesiëmie met secundaire hypocalciëmie (24, 25). In het laatste geval is sprake van een mutatie in het TRPM6-gen (26).

### *Symptomen*

De klinische presentatie van hypomagnesiëmie is afhankelijk van de mate van hypomagnesiëmie en de snelheid waarmee deze optreedt. Chronische, milde hypomagnesiëmie (plasmaconcentratie 0,5-0,7 mmol/l) is geassocieerd met hypertensie, atherosclerose, veranderingen in het glucosemetabolisme en osteoporose of osteomalacie (27). Ernstige hypomagnesiëmie (plasmaconcentratie < 0,5 mmol/l) kan gepaard gaan met cerebrale, neuromusculaire en cardiale klachten zoals apathie, geheugenstoornissen, spierzwakte, convulsies, tetanie en hartritme stoornissen. Bij een ernstige hypomagnesiëmie worden tevens frequent hypokaliëmie en hypocalciëmie gevonden (28). Omdat deze elektrolytstoornissen op zich ook neuromusculaire klachten kunnen geven, is het vaak niet mogelijk klinische klachten alleen aan hypomagnesiëmie toe te schrijven (21).

In-vitrostudies hebben aangetoond dat een milde verlaging van de extracellulaire magnesiumconcentratie de afgifte van het bij schildklierhormoon PTH stimuleert, onafhankelijk van de calciumconcentratie. Bij een ernstige magnesiumdeficiëntie gebeurt echter het omgekeerde: de PTH-secretie stopt (29). Daarnaast vermindert de activiteit van PTH op bot in geval van een magnesiumdeficiëntie (30, 31). Deze twee processen samen resulteren in hypocalciëmie met daarbij een laagnormale PTH-concentratie, die niet past bij de verlaagde calciumconcentratie.

Ongeveer 40-60% van de patiënten met een hypomagnesiëmie heeft ook een hypokaliëmie. Het gelijktijdig optreden van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie is deels te verklaren uit gemeenschappelijke oorzaken als renaal verlies bij diureticagebruik of gastro-intestinaal verlies bij diarree. Daarnaast blijkt magnesium ook direct de kaliumhomeostase te beïnvloeden op cellulair niveau. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, noodzakelijk voor het in stand houden van de intracellulaire kaliumconcentratie, heeft magnesium nodig voor activatie. Een lage magnesiumconcentratie heeft ook tot gevolg dat de dichtheid van Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in celmembranen afneemt. De activiteit van het Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-cotransportsysteem in de lis van Henle is tevens afhankelijk van de magnesiumconcentratie. Deze en andere mechanismen resulteren in renaal kaliumverlies en hypokaliëmie (32, 33). Hypokaliëmie en hypocalciëmie bij onderliggende hypomagnesiëmie zijn refractair. Pas wanneer de hypomagnesiëmie is gecorrigeerd zullen de kalium- en calciumspiegels blijvend normaliseren. De behandeling van hypomagnesiëmie bestaat primair uit het behandelen van de onderliggende oorzaak. Bij normale voeding is de dagelijkse orale magnesiuminname vaak voldoende. Indien de magnesiumspiegel licht verlaagd is (tussen 0,5 en 0,7 mmol/l) kan worden gesuppleerd met orale magnesiumbevattende preparaten. Bij een magnesiumconcentratie < 0,5 mmol/l wordt behandeld met magnesiumsulfaat per infuus (34).

### *Hypomagnesiëmie door protonpompremmers*

Bij de beschreven patiënten bleek de hypomagnesiëmie te worden veroorzaakt door het gebruik van protonpompremmers. Deze zeldzame bijwerking is voor het eerst in 2006 beschreven voor omeprazol en esomeprazol (1). Sindsdien zijn er meer publicaties verschenen die de bijwerking beschrijven, ook bij gebruik van andere protonpompremmers (2, 3, 35-38). Omdat de klachten van hypomagnesiëmie niet specifiek zijn en diagnostiek naar hypomagnesiëmie niet frequent plaatsvindt terwijl protonpompremmers veelvuldig worden voorgeschreven, is het mogelijk dat de bijwerking veel vaker voorkomt dan het aantal meldingen doet vermoeden.

Het exacte mechanisme dat leidt tot hypomagnesiëmie is nog niet opgehelderd. De lage magnesiumuitscheiding in urine geeft aan dat de nieren adequaat reageren op de lage magnesiumspiegel. In geval van hypomagnesiëmie wijst een fractionele magnesiumexcretie > 2% op renaal verlies van magnesium. Dit is niet het geval en suggereert dat de magnesiumopname in de darm gestoord is. Omdat de magnesiumspiegel significant toeneemt bij hoge dosis orale magnesiumsuppletie lijkt de passieve,

paracellulaire magnesiumopname via claudine-16 en claudine-19 intact. Waarschijnlijk is de actieve, transcellulaire magnesiumopname via TRPM6 gestoord.

### Conclusie

Hypomagnesiëmie is een veelvoorkomende maar ondergediagnosticeerde elektrolytstoornis. Het treedt vaak op in combinatie met andere elektrolytstoornissen en een ernstige hypomagnesiëmie kan tot ernstige klachten leiden, zoals convulsies en hartritme stoornissen. Vanwege het atypische klachtenpatroon kan hypomagnesiëmie als oorzaak van klachten worden gemist. Met name bij refractaire hypocalciëmie of hypokaliëmie dient aan een onderliggende hypomagnesiëmie te worden gedacht. De meest voorkomende oorzaken van hypomagnesiëmie zijn gerelateerd aan renaal of gastro-intestinaal verlies. Chronisch gebruik van protonpomp remmers kan een ernstige maar reversibele hypomagnesiëmie veroorzaken. Bij een onbegrepen hypomagnesiëmie dient deze bijwerking te worden overwogen.

### Dankwoord

De auteurs bedanken dr. W.M. Tiel Groenestege voor zijn constructieve inhoudelijke commentaar.

### Referenties

1. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006; 355: 1834-1836.
2. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008; 337: a425.
3. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, Wall Bake AW van den. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2009; 151: 755-756.
4. Jonge N de. Indicaties voor de bepaling van magnesium. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 287-290.
5. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 230-235.
6. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption. *Science* 1999; 285: 103-106.
7. Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 949-957.
8. Hou J, Renigunta A, Konrad M, Gomes AS, Schneeberger EE, Paul DL et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest* 2008; 118: 619-628.
9. Schlingmann KP, Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol* 2005; 566: 301-308.
10. Voets T, Nilius B, Hoefs S, Kemp AW van der, Droogmans G, Bindels RJ et al. TRPM6 forms the Mg<sup>2+</sup> influx channel involved in intestinal and renal Mg<sup>2+</sup> absorption. *J Biol Chem* 2004; 279: 19-25.
11. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997; 52: 1180-1195.
12. Xi Q, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium reabsorption in DCT. *Pflugers Arch* 2009; 458: 89-98.
13. Groenestege WM, Thébault S, Wijst J van der, Berg D van den, Janssen R, Tejpar S, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007; 117: 2260-2267.
14. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST, Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 348-352.
15. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 47-66.
16. Ryzen E. Magnesium homeostasis in critically ill patients. *Magnesium* 1989; 8: 201-212.
17. Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 2002; 28: 667-679.
18. Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 203-209.
19. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737-752.
20. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-396.
21. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616-1622.
22. De Marchi S., Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse--effects of abstinence. *N Engl J Med* 1993; 329: 1927-1934.
23. Smets YF, Bokani N, de Meijer PH, Meinders AE. Tetanie bij overmatig alcoholgebruik: mogelijk een magnesiumtekort. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 641-644.
24. Knoers NV. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 697-705.
25. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 249-260.
26. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann NL, Vitzthum H, Klingel K et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet* 2002; 31: 166-170.
27. Abbott LG, Rude RK. Clinical manifestations of magnesium deficiency. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 314-322.
28. Elisaf M, Milionis H, Siamopoulos KC. Hypomagnesemic hypokalemia and hypocalcemia: clinical and laboratory characteristics. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 105-112.
29. Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, Burns TW. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 707-717.
30. Estep H, Shaw WA, Watlington C, Hobe R, Holland W, Tucker SG. Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 842-848.
31. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. *Studies in isolated perfused bone. J Clin Invest* 1979; 64: 1238-1244.
32. Ryan MP. Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 290-295.
33. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992; 152: 40-45.
34. Sijs IH van der, Ho-Dac-Pannekeet MM. De behandeling van hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 934-938.
35. Metz DC, Sostek MB, Ruzsiewicz P, Forsmark CE, Monyak J, Pisegna JR. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2648-2654.
36. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 338-341.

37. Doornebal J, Bijlsma R, Brouwer RM. Een onbekende, maar potentieel ernstige bijwerking van protonpompremmers: hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A711.
38. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesiëmie due to use of proton pump inhibitors - a review. *Neth J Med* 2009; 67: 169-172.

### Summary

Broeren MAC, Vader HL. Hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2010; 35: 152-156.

Magnesium is an essential element for the human body. It is a cofactor in over 300 enzyme reactions, plays an important role in DNA replication and transcription and is required for nerve conduction and ion transport. When hypomagnesiemia occurs, these functions can be disturbed which can result in cerebral, neuromuscular, cardiovascular and electrolyte disturbances. The prevalence of hypomagnesiemia in hospitalized patients

can be around 10%. However, the magnesium concentration is not frequently determined and hypomagnesiemia is often undetected. In this article two cases from our hospital are described in which hypomagnesiemia was found in combination with hypokalemia and hypocalcemia. Based on these cases the magnesium homeostasis and pathophysiology of hypomagnesiemia are discussed. Most causes of hypomagnesiemia are related to gastrointestinal loss or renal wasting. In the two described cases hypomagnesiemia was caused by the proton-pump inhibitor omeprazole, which most probably disrupts active magnesium absorption in the small intestine. This side effect has only recently been recognized and can occur for all proton-pump inhibitors. When patients have an unexplained, refractory hypokalemia or hypocalcemia, this might be caused by an underlying hypomagnesiemia. In that case hypomagnesiemia caused by proton-pump inhibitors should be considered.

*Keywords: hypomagnesiemia; proton pump inhibitors; hypocalcemia; hypokalemia; omeprazole*

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2010; 35: 156-161

## Hemostaseafwijkingen bij prematuren en neonaten

J.A.P. BONNS<sup>1,2</sup>, K. HAMULYAK<sup>2</sup>, L.J.I. ZIMMERMANN<sup>3</sup> en Y.M.C. HENSKENS<sup>2</sup>

De anamnese is een belangrijke eerste stap om het al dan niet bestaan van hemostaseafwijkingen in te schatten, met name in het geval van een manifeste bloedingsneiging. De anamnese en het lichamelijk onderzoek bepalen welk aanvullend laboratoriumonderzoek geschikt is om de veronderstelde hemostaseafwijking te classificeren. In dit artikel beperken we ons tot hemostaseafwijkingen bij prematuren en neonaten. Er worden een aantal casus beschreven waarbij sprake is van bloedingsneiging of trombocytopenie bij prematuren en neonaten. Bij deze casus heeft er overleg plaatsgevonden tussen de klinisch chemicus, hematoloog en neonatoloog. In de uitwerking van de casus is de strategie beschreven om de mogelijke oorzaken aan te tonen dan wel uit te sluiten. Aan de hand van deze casuïstiek wordt aangegeven welk laboratoriumonderzoek men kan inzetten om de oorzaak te achterhalen en wordt nogmaals benadrukt dat het zeer belangrijk is dat er een goede anamnese wordt verricht bij prematuren en neonaten met stollingsafwijkingen.

*Trefwoorden: anamnese; hemostaseafwijkingen; laboratoriumonderzoek; neonaten; prematuren; trombocytopenie*

*Laboratorium Klinische Chemie<sup>1</sup>, Laboratorium Hematologie<sup>2</sup> en Afdeling Neonatologie<sup>3</sup>, Maastricht Universitair Medisch Centrum*

Correspondentie: dr. J.A.P. Bons, Laboratorium Klinische Chemie, MUMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht  
E-mail: judith.bons@mumc.nl

De anamnese is een belangrijke eerste stap om het al dan niet bestaan van hemostaseafwijkingen in te schatten, met name in het geval van een manifeste bloedingsneiging. De anamnese bepaalt welk aanvullend laboratoriumonderzoek het meest geschikt is om de veronderstelde hemostaseafwijkingen te classificeren. Ook is de anamnese van belang bij de interpretatie van de resultaten van het laboratoriumonderzoek. Bij een negatieve anamnese voor bloedingsneiging is het in het algemeen niet nodig om screenend stollingsonderzoek te doen, ook niet preoperatief (1, 2). In dit artikel beperken we ons tot hemostaseafwijkingen bij prematuren en neonaten. Er worden een aantal casus beschreven waarbij sprake is van bloedingsneiging of trombocytopenie bij prematuren en neonaten. Bij deze casus heeft er overleg plaatsgevonden tussen de klinisch chemicus, hematoloog en neonatoloog.

Bij het wel of niet uitvoeren van screenend en aanvullend laboratoriumonderzoek met betrekking tot hemostaseparameters zijn verschillende opties mogelijk.

- Patiënten die zich presenteren met bloedingsneiging met een afwijkend screenend laboratoriumonderzoek.
- Patiënten die zich presenteren met bloedingsneiging zonder afwijkend screenend laboratoriumonderzoek.
- Onbegrepen trombocytopenie met of zonder bloedingen.

Een veel voorkomend probleem bij prematuren en neonaten is trombocytopenie. Verschillende studies tonen aan dat meer dan 98% van de aterm geboren