

UN CASO DI GRAVE IPOMAGNESEMIA REFRATTARIA

Abdelhamid Achrit, Valentina Forni Ogna,
Adam Ogna, Gabriel Bronz

Ricevuto: 11.08.2025,
revisionato: 30.08.2025
accettato: 31.08.2025

© The Author(s) 2025

Open Access This article is licensed under
a Creative Commons Attribution–
NonCommercial–NoDerivatives License.

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/szfyq222

Case report

G.G., soggetto di 90 anni, viene ricoverato per una sincope senza prodromi. La sua terapia include pantoprazolo 40 mg 1x/die, metformina 500 mg 2x/die (per un diabete mellito tipo 2 ben controllato) e citrato di magnesio 300 mg 1x/die.

All'esame obiettivo il paziente è iperteso (156/78 mmHg), normocardico (79 bpm), apiretico (35.8°C), riflessi osteotendinei vivaci e segno di Chvostek positivo. Agli esami di laboratorio (tabella 1) emergono una grave ipomagnesemia oltre a ipokaliemia e ipocalcemia moderate. L'elettrocardiogramma mostra un allungamento del QTc a 510 msec.

Metabolismo del magnesio

Il magnesio è un catione bivalente, simile al calcio, essenziale per numerosi processi fisiologici. Il fabbisogno giornaliero è di 300–400 mg [1]. Il magnesio alimentare si trova in forme poco assorbibili, come il carbonato o l'ossido di magnesio. L'azione degli acidi gastrici libera il magnesio ionizzato che viene riassorbito nel tratto distale del digiuno e nell'ileo. Una volta as-

	Parametro	Valore	Valore di riferimento
Sangue	Sodio (mmol/L)	136	136 – 145
	Potassio (mmol/L)	2.8 ↓	3.5 – 5.1
	Calcio totale (mmol/L)	1.69 ↓	2.20 – 2.55
	Calcio corretto (mmol/L)	1.81 ↓	2.15 – 2.55
	Magnesio (mmol/L)	0.21 ↓	0.66 – 0.99
	Fosfati (mmol/L)	0.81	0.81 – 1.45
	Albumina (g/L)	35	35 – 42
	Creatinina (μmol/L)	95	62 – 106
	Paratormone (pmol/L)	3.1	1.6 – 6.9
	25-idrossicolecalciferolo (ng/mL)	9.4 ↓	20.0 – 30.0

Urine	Calcio (mmol/L)	0.3 ↓	2.5 – 7.5
	Magnesio (mmol/L)	< 0.6 ↓	2.5 – 8.0
	Creatinina (mmol/L)	8.5	8 – 15.0
	Rapporto calcio/creatinina (mmol/mmol)	0.04 ↓	0.14 – 0.25
	Rapporto magnesio/creatinina (mmol/mmol)	< 0.6 ↓	0.7 – 1.3

Tabella 1 risultati di laboratorio che mettono in evidenza un disturbo elettrolitico con ipomagnesemia severa, ipokaliemia, ipocalcemia e un disturbo ormonale con mancato aumento del paratormone secondario all'ipocalcemia e ipovitaminosi D. Lo spot urinario mostra una ridotta escrezione di calcio e magnesio.

sorbito, il magnesio circola come ione libero ($\approx 70\%$) o legato alle proteine, soprattutto all'albumina ($\approx 30\%$). Solo l'1% del totale è extracellulare, con una concentrazione fisiologica di circa 0,8 mmol/L [1].

La regolazione dei livelli circolanti di magnesio dipende dal rene ed è modulata principalmente dallo ione stesso (per questo il magnesio è considerato contemporaneamente uno ione ed un ormone, definito così da alcuni "ormione"). Infatti, la maggior parte del magnesio filtrato (60–70%) viene riassorbito nell'ansa di Henle tramite un meccanismo paracellulare guidato dal gradiente elettrochimico. Il restante 15–20% nel tubulo prossimale e il 5–10% nel tubulo distale. Marginalmente, il riassorbimento nell'ansa di Henle è inibito in caso di ipercalcemia e ipokaliemia, e stimolato dal paratormone (PTH) [2]. Analogamente, il Epidermal Growth Factor stimola il riassorbimento nel tubulo distale [1].

La carenza di magnesio, inoltre, favorisce lo sviluppo di ipokaliemia ed ipocalcemia [1;2]. Innanzitutto, il magnesio è essenziale per l'omeostasi renale del potassio; senza un'adeguata ma-

gneseemia si è confrontati con un'importante kaliuresi. In secondo luogo, il magnesio è un cofattore essenziale sia per la secrezione e l'azione del PTH, sia per la sintesi della vitamina D [1].

Ragionamento diagnostico

In presenza di valori di laboratorio anomali, il primo passo è verificarne l'effettiva attendibilità. Nel caso dell'ipomagnesemia è necessario valutare se si tratta di una vera carenza o di una pseudo-ipomagnesemia. A differenza del calcio, i laboratori misurano solo il magnesio totale, senza distinzione tra la frazione ionizzata e quella legata. Questo può comportare una pseudo-ipomagnesemia in presenza di ipoalbuminemia [3]. Nel caso in esame, l'albumina è nella norma e la presenza di ipokaliemia e ipocalcemia suggerisce una vera ipomagnesemia, confermata anche da un secondo prelievo.

Per comprendere le cause dei disturbi elettrolitici, ci basiamo su un principio fondamentale: i valori fisiologici si ottengono quando INPUT, OUTPUT e SHIFT TRANSCELLULARE sono in equilibrio (figura 1).

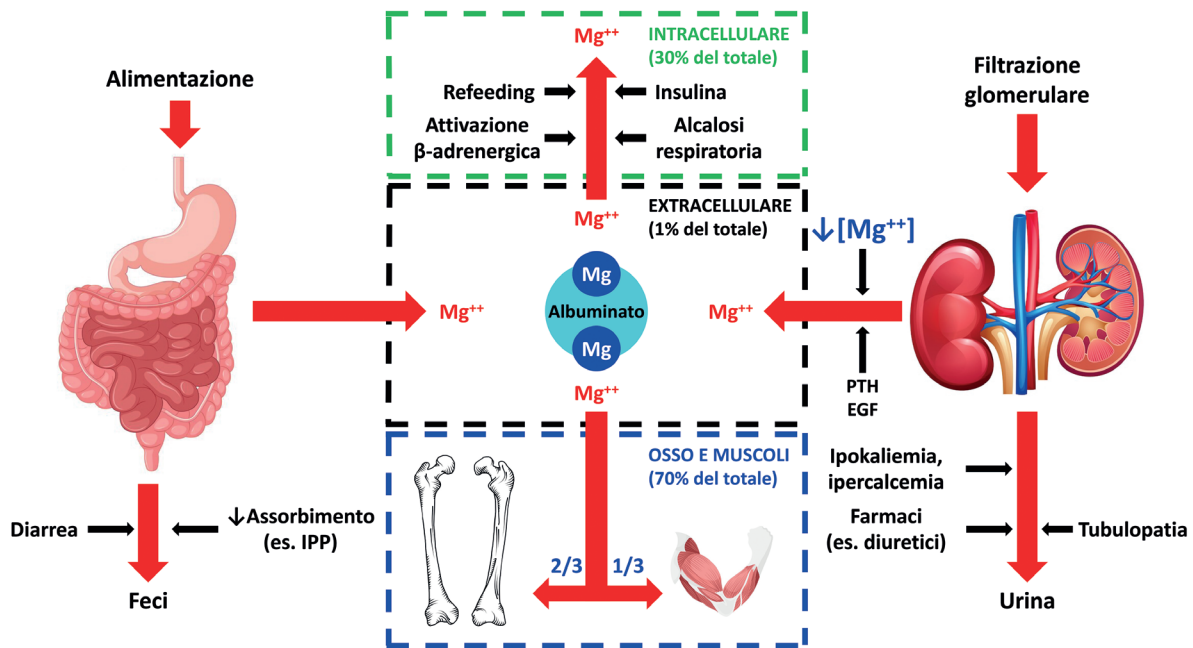


Figura 1 schema riassuntivo della distribuzione del magnesio e dei principali fattori coinvolti nella sua omeostasi. Un'ipomagnesemia è il trigger principale per aumentare il riassorbimento renale di magnesio. IPP: inibitori della pompa protonica; PTH: paratormone; EGF: Epidermal Growth Factor; Mg⁺⁺: magnesio ionizzato; Mg: magnesio legato.

ANOMALIE DI INPUT: gli inibitori della pompa protonica (frequentemente prescritti) inibiscono selettivamente il riassorbimento intestinale di magnesio (cosa che non avviene con gli antagonisti del recettore H₂ dell'istamina, suggerendo così un meccanismo indipendente dall'acidità gastrica) [4]. Se il tempo di contatto con la mucosa intestinale è ridotto (es. sindrome dell'intestino corto) oppure se la mucosa è danneggiata (es. celiachia o morbo di Crohn), il riassorbimento si riduce sensibilmente. Infine, sostanze con capacità chelante presenti in farmaci o alimenti (es. dieta ricca di ossalati o fitati) possono legare il magnesio impedendone l'assorbimento. Lo SHIFT TRANSCELLULARE può causare un'ipomagnesemia in assenza di una reale carenza. Questo fenomeno è favorito da condizioni che stimolano il trasporto attivo del magnesio nelle cellule, come l'aumento di insulina, la sindrome da refeeding, l'alcalosi respiratoria, e l'attivazione β -adrenergica (catecolamine o β -agonisti) [5].

Un OUTPUT eccessivo a livello intestinale avviene in caso di diarrea o steatorrea (i lipidi legano il magnesio). A livello renale, un'ipermagnesiuria può essere imputabile a tubulopatie congenite (es. sindrome di Bartter e Gitelman) o alterazioni acquisite dell'handling tubulare del magnesio. Tra le cause acquisite si annoverano: 1) farmaci che interferiscono con il riassorbimento tubulare (es. diuretici come furosemide e tiazidi; inibitori della calcineurina quali tacrolimus e ciclosporina; antimicrobici tipo amfotericina B e aminoglicosidi; antitumorali a base di platino o cetuximab; o anti-aritmici tra cui digossina), 2) diuresi osmotica (es. glucosuria) e 3) diselettritemie (ipercalcemia, ipokaliemia) [1]. Infine, il consumo di alcool induce un'ipomagnesemia agendo su tutti i punti sopracitati: malnutrizione, ridotto assorbimento intestinale dovuto a danno della mucosa, aumento dell'escrezione renale per effetto diuretico e alterazione del trasporto tubulare, e

shift intracellulare [3]. La determinazione del meccanismo fisiopatologico dell'ipomagnesemia si basa sulla misurazione contemporanea della magnesuria: se <1 mmol/24h indica una causa extrarenale; se >2 mmol/24h indica una perdita renale. Su spot urine, una perdita renale eccessiva è definita da una frazione escreta di magnesio >4% [1]. Tornando al nostro paziente, nonostante una supplementazione di magnesio che dovrebbe garantire il fabbisogno giornaliero, siamo confrontati con una grave ipomagnesemia. Il magnesio urinario è basso, suggerendo così una riduzione dell'INPUT piuttosto che un aumento dell'OUTPUT renale. Dopo un miglioramento a seguito della terapia endovena, raddoppiamo la supplementazione orale di magnesio e sospendiamo la metformina e, in particolare, il pantoprazolo. Tuttavia, la magnesemia peggiora nuovamente. Durante una delle visite mediche quotidiane, un dettaglio cruciale ci viene fornito dall'infermiera: il pazien-

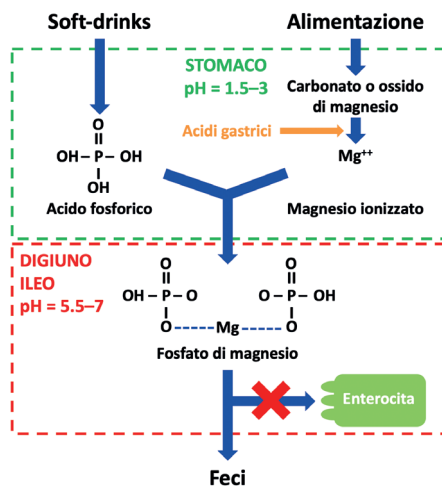


Figura 2 L'acido fosforico, grazie alle sue cariche negative nella forma deprotonata (ossia la forma predominante nel digiuno e nell'ileo per via di un pH più alcalino rispetto allo stomaco), lega stabilmente il catione magnesio. Questo effetto chelante forma complessi insolubili (fosfato di magnesio) che riducono la biodisponibilità del magnesio, favorendone l'espulsione fecale. O: ossigeno; H: idrogeno; P: fosfato; Mg⁺⁺: magnesio ionizzato.

te beve esclusivamente soft-drinks (bevande zuccherate, gassate o non, contenenti acido fosforico, come le cola). Questo svela un indizio chiave nella comprensione dell'ipomagnesemia refrattaria alla supplementazione orale. Infatti, l'acido fosforico (codice identificativo E338) contenuto nei soft-drinks può esercitare un effetto chelante sul magnesio riducendone l'assorbimento gastrointestinale (figura 2) [2]. Dopo la loro sospensione, osserviamo finalmente una normalizzazione e mantenimento dei livelli fisiologici di magnesio.

Conclusioni

Data la sincope senza prodromi è lecito sospettare una verosimile aritmia secondaria al complesso disturbo elettrolitico. L'elettrolita più severamente alterato è il magnesio, il quale ha favorito lo sviluppo dell'ipokaliemia e dell'ipocalcemia. L'origine di tale disturbo è verosimilmente multifat-

toriale: l'uso di inibitori della pompa protonica (e, forse, di metformina), la malnutrizione tipica dell'anziano e l'uso esclusivo di soft-drinks con conseguente effetto chelante.

A case of refractory severe hypomagnesemia

Abstract

A 90-year-old male patient was hospitalized following syncope without prodromal symptoms. Clinical examination revealed a positive Chvostek sign and brisk deep tendon reflexes. Laboratory tests demonstrated severe hypomagnesemia (0.21 mmol/L), hypokalemia (2.8 mmol/L), and hypocalcemia (corrected calcium 1.81 mmol/L), along with a prolonged QTc interval (510 msec) on electrocardiography. Initial management included intravenous electrolytes replacement, discontinuation of metformin and, especially, of pantoprazole. After an initial improvement, we switched from intravenous to oral magnesium supplementation, but magnesium levels declined again. Further history-taking revealed that the patient consumed exclusively soft-drinks (such as cola-based beverages). These drinks contain phosphoric acid, which acts as a chelating agent, binding magnesium and inhibiting its intestinal absorption. Discontinuation of this beverage intake led to normalization of magnesium levels. Finally, the syncope of our patient is most likely attributable to an arrhythmia secondary to electrolyte disturbances. The most severely altered electrolyte is magnesium, which has contributed to the development of both hypokalemia and hypocalcemia. The origin of this disturbance is probably multifactorial, involving the use of proton pump inhibitors (and possibly metformin), the malnutrition commonly seen in elderly patients, and the exclusive consumption of soft-drinks, resulting in a chelating effect.

Keywords: hypomagnesemia, magnesium, soft drinks, soda

Bibliografia

1. Blanchard A, Vargas-Poussou R. Magnesium disorders. *Nephrol Ther.* 2012;8(6):482-491. doi: 10.1016/j.nephro.2012.09.002.
2. Gröber U. Magnesium and drugs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2094. doi: 10.3390/ijms20092094.
3. Vanoni FO, Milani GP, Agostoni C, Treglia G, Faré PB, Camozzi P, Lava SAG, Bianchetti MG, Janett S. Magnesium metabolism in chronic alcohol-use disorder: meta-analysis and systematic review. *Nutrients.* 2021;13(6):1959. doi: 10.3390/nu13061959.
4. Janett S, Bianchetti MG, Milani GP, Lava SA. Hypomagnesemia following prolonged use of proton-pump inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(4):e39. doi: 10.1097/MPG.0000000000001087.
5. Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Press.* 2008;6(2):86-95. doi: 10.5049/EBP.2008.6.2.86.

Affiliazioni

Dr. med. Abdelhamid Achrit
Servizio di medicina interna, Ospedale La Carità, Ente Ospedaliero Cantonale 6600 Locarno (Svizzera)

PD. Dr.ssa med. Valentina Forni Ognà
Servizio di nefrologia, Ospedale La Carità, Ente Ospedaliero Cantonale 6600 Locarno (Svizzera)

Prof. Dr. med. Adam Ognà
Servizio di medicina interna, Ospedale La Carità, Ente Ospedaliero Cantonale 6600 Locarno (Svizzera)

Dr. med. Gabriel Bronz
Servizio di medicina interna, Ospedale La Carità, Ente Ospedaliero Cantonale 6600 Locarno (Svizzera)

Autore corrispondente: Gabriel Bronz, email: gabriel.bronz@eoc.ch

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: concettualizzazione: AA, GB, VFO; preparazione del manoscritto: AA, GB; tabelle e figura: AA, GB; versione finale: AA, VFO, AO, GB.
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Fondi e sponsor: nessuno.
- Etica: non necessaria per un articolo di questo tipo.
- Accesso ai dati grezzi: nessun dato grezzo disponibile per questo articolo.