

Novinky v patofyziologii fosfátů

ČÁST 2

A. Jabor, J. Franeková

PŘÍZNAKY HYPO- A HYPERFOSFÁTÉMIE

Zatímco příčiny hypo- a hyperfosfátémie lze běžně nalézt v laboratorních kompendiích, příznaky se neuvádějí běžně a uvedeme je proto podrobněji.

Příznaky hypofosfátémie se objevují teprve při závažných poklesech fosfátémie (pod 0,15 mmol/l). Acidobazicky se jako alkalóza v podstatě nemohou projevit, protože odchylka počtu nábojů na fosfátech od normy je příliš malá. Možnost predikovat celotělovou depleci fosforu z fosfátémie není reálná.

Příznaky hypofosfátémie	
Celkové	Slabost, malátnost, anorexie, parestézie, třes, progredující encefalopatie se zmateností, může se rozvinout koma. Stav může vést ke smrti.
Svalové	Porucha svalové koordinace, slabost, ochablost, případně až paralýza nebo rhabdomyolýza (kritická je kombinace s alkoholismem nebo virózou). Rhabdomyolýza z ostatních příčin vede sekundárně k hyperfosfátémii. Vyšetření CK (nikoli myoglobinu) má základní diagnostický význam.
Kostní	Rozvoj osteomalacie, pseudofrakturny. Při závažných deficitech fosfátů, může se projevit jako bolesti kostí.
Metabolické	Snížení 2,3-bisfosfoglycerátu (2,3-DPG). Porucha uvolnění kyslíku z vazby na hemoglobin s rozvojem hypoxie a laktátové acidózy.
	Porucha enzymových drah závislých na fosfátech: glykolýza, glykogenolýza, tvorba ATP.
Buněčné	Snížené přežívání erytrocytů, sférocytóza, hemolytická anémie. Komplikuje se nedostatkem 2,3-DPG.
	Postižení funkce leukocytů, porucha imunitní odpovědi
	Porucha funkce trombocytů
Ostatní	Selhání srdce. Myokard je extrémně závislý na produkci energie ve formě ATP.
Příznaky hyperfosfátémie	
Metabolismus kalcia	Zvýraznění příznaků hypokalcémie. Projevuje se zejména jako tetanie.
	Zvýšená tendence k extraoseální kalcifikaci, zejména u hypoparathyreoidismu a pseudohypoparathyreoidismu.
Hormonální změny	Zvýšení fosfatoninů (zejména FGF-23).
	Suprese produkce 1,25-(OH) ₂ -vitaminu D ₃ , pravděpodobně způsobeno účinkem fosfatoninů.
Změny na skeletu	Snížení osteorezorpce
Ostatní	Extraoseální kalcifikace, postiženy jsou především měkké tkáně, obvykle u chronicky dialyzovaných pacientů.

HYPOFOSFÁTÉMIE

O hypofosfátémii se hovoří při poklesu plazmatické koncentrace fosfátů v plazmě pod dolní referenční mez, obvykle u dospělých pod 0,8 mmol/l. Roz-

vinout se může v rámci chronického onemocnění (alkoholismus, až u 10 % hospitalizovaných etyliků) nebo akutně (přesun fosfátů do buněk po infuzi glukózy s inzulinem).

PŘÍČINY HYPOFOSFÁTÉMIE

- Nedostatečný přívod (hladovění, zejména při současné malabsorpci, nedostatečný přívod, deficit kalcitriolu), vliv léků a alkoholismus (z kombinovaných příčin – nízký přívod, nízký vitamin D, hyperfosfaturie)
- Zvýšená renální eliminace (renální tubulární acidóza), primární hyperparathyreóza (se současnou hyperkalcémií), diuretika (thiazidy), otrava těžkými kovy (ztráty močí při vyřazení tubulárního aparátu), hyperglykémie (snížení reabsorpce, při terapii diabetické ketoacidózy je přívod fosfátů jedním ze zásadních léčebných opatření)
- Hormonální změny (Cushingův syndrom, hypothyreóza)
- Přesun z extracelulárního do intracelulárního prostoru (popáleniny, infuze sacharidů s inzulinem, jaterní anabolismus s tvorbou glykogenu, strava s obsahem sacharidů, respirační alkalóza, deplece draselného kationtu, hypokalémie, hypomagnezémie)
- Geneticky podmíněné poruchy (Fibrózní dysplázie skeletu, McCuneův-Albrightův syndrom, OMIM 174800, X-vázaná recesivní hypofosfátémická rachitis, OMIM 300554, Autosomálně dominantní hypofosfátémická rachitis, OMIM 193100, Hereditární hypofosfátémická rachitis s hyperkalcérií, OMIM 241530, Autosomálně recesivní hypofosfátémická rachitis, OMIM 241520, deficit 25-hydroxyvitaminu D, OMIM 600081, a další)
- MEN I a IIa (důvodem je hyperparathyroidismus)
- Různá (produkce fosfatoninů při tumorech, tumory skeletu a měkkých tkání, otrava salicyláty, Reyův syndrom)

TERAPIE HYPOFOSFÁTÉMIE

Je nutné identifikovat příčinu a zasahovat kauzálně (odstranění adenomu parathyroidy, vyřazení léků způsobujících hypofosfátémii, odstranění deficitu kalcitriolu. U významných deficitů (pod 0,15 mmol/l fosfátů v plazmě) se podává 0,15 – 0,25 mmol/kg hmotnosti i.v. během 6 hodin, jen výjimečně se dávka zvyšuje na 0,30 mmol/kg hmotnosti. Přisun je obvykle vhodné zmírnit nebo zastavit při dosažení fosfátémie nad 0,35 mmol/l

HYPERFOSFÁTÉMIE

O hyperfosfátémii lze hovořit při překročení horní referenční meze fosfátů v plazmě, u dospělých obvykle nad 1,45 mmol/l (u mladých mužů lze tolerovat koncentraci 1,60 mmol/l). Hyperfosfátémie je podkladem rozvoje metabolické acidózy s acidémií, obvykle v rámci chronické renální insuficience.

PŘÍČINY HYPERFOSFÁTÉMIE

- Nadměrný přívod, obvykle se jedná o přívod fosfátů potravou, opakovaná klyzmata s obsahem fosfátů, Milk-Alkali syndrom
- Snížené vylučování, v rámci chronické a akutní renální insuficience (současně je přítomna metabolická acidóza z retence organických kyselin), mezi další příčiny patří hypoparathyreóza (hyperfosfátémie je přítomna u všech forem hypoparathyreózy společně s hypokalémií), pseudohypoparathyroidismus (Albrightova hereditární osteodystrofie, OMIM 103580, Pseudohypoparathyroidismus Ib, OMIM 603233, Pseudohypoparathyroidismus II, OMIM 203330, Albrightova hereditární osteodystrofie 2, OMIM 103581), Autosomálně dominantní hypoparathyreóza, OMIM 146200 a intoxikace vitamínem D
- Zvýšené uvolnění ze skeletu, například osteolytické metastázy, rozsáhlé chirurgické výkony na kostech, hypertyreóza, akromegalie a metabolická nebo respirační acidóza, respirační acidóza (kostní proteiny slouží jako pufr, při acidóze s acidémií se uvolňuje fosfát ze skeletu)
- Uvolnění z buněk (cytotoxická terapie, hemolýza nebo aplikace „staré“ krevní konzervy, uvolnění fosfátů z erytrocytů, rhabdomyolýza (netraumatická), zhmoždění svalů a crush syndrom, tkáňová ischemie a další

TERAPIE HYPERFOSFÁTÉMIE

Je nutné identifikovat příčinu (obvykle zvýšený přívod u selhávajících ledvin) a postupovat kauzálně (dialýza, úprava stravy s důrazem na potraviny s vysokým poměrem Ca/P). Koncentrace fosfátů v plazmě se sníží aplikací glukózy s inzulinem. Je vhodné suplementovat kalcium ve vhodné sloučenině (kalciumkarbonát váže fosfáty). Sevelamer (sevelamer hydrochlorid, Renagel) je nevstřebatelný iontoměnič, který ve střevě váže fosfáty. Používá se v dávkách 800 až 2400 mg především u dialyzovaných pacientů. Kromě účinku na fosfáty také snižuje žlučové kyseliny a LDL-cholesterol.

PREANALYTICKÉ A ANALYTICKÉ POZNÁMKY

Pro stanovení v plazmě je možné použít heparin lithný nebo sodný. Oxalát, citrát nebo EDTA se nesmí použít jako antikoagulantia. Fosfáty vykazují významný denní rytmus, doporučená doba odběru na stanovení v séru nebo plazmě je ráno nalačno. Po odběru krve do skleněné nebo plastové zkumavky je nutná bezprostřední separace korpuskulární fáze. Stabilita je pak 4 dny při +20 až +25 °C, 7 dnů

při +4 až +8 °C a 1 rok při -20 °C. Pro stanovení v moči je nutná acidifikace na pH 1,0 - 2,0 pomocí 6 mol/l HCl, aby nedošlo k vysrážení fosforečnanů. Stabilita acidifikovaných vzorků je 2 dny při +20 až +25 °C, 3 dny při +4 až +8 °C a 12 týdnů při -20 °C. Hyperfosfátémií může falešně způsobit hyperproteinémie (mnohočetný myelom, Waldenströмова makroglobulinémie), hyperlipidémie, hemolýza, hyperbilirubinémie. Vztah mezi biologickou variabilitou a analytickými specifikacemi vychází z údajů o intraindividuální variabilitě (8,5 %) a interindividuální variabilitě (9,4 %). Požadovaná nepřesnost je 4,3 %, požadovaná bias (3,2 %). Požadovaná celková chyba je 10,2 %. Kritická diference (vycházející z požadované nepřesnosti a intraindividuální variability) je 26,4 %.

ZÁVĚRY

Prakticky je nutné vzít v potaz koncentraci fosfátů při interpretaci acidobazického nálezu. Hypofosfátémie se acidobazicky podstatně neuplatňuje, hyperfosfátémie je známkou metabolické acidózy (zejména u renálního selhání).

Při diagnostice poruch příštinných tělísek a kalciumfosfátového metabolismu zvyšuje přítomnost hypofosfátémie se současnou hyperkalcémií pravděpodobnost primární hyperparathyreózy. Konstantnost součinu Ca · P (pokles kalcémie při zvýšení fosfátémie a naopak) neplatí absolutně. Hypoparathyroidismus má vždy sníženou kalcémií a zvýšenou fosfátémií, podobně tomu může být u chronického renálního selhání, zvýšení kalcémie a současný pokles fosfátémie je typický u primárního hyperparathyroidizmu, v ostatních situacích se změnami koncentrace Ca a P může být součin porušen. Hypofosfátémie podmíněná kombinací sníženého přívodu a zvýšených renálních ztrát může kriticky ohrozit procesy závislé na fosfátech (energetický metabolismus myokardu, erytrocytů, leukocyty, riziko rhabdomyolýzy).

Aplikace glukózy s inzulínem vede k přesunu fosfátů do buněk a hypofosfátémií, stejný mechanismus lze využít při terapii hyperfosfátémie.

V patofyziologii metabolismu fosfátů se objevila řada novinek. Jsou lépe popsány transportní proteiny, jsou známy další regulační molekuly. Hlavním účinkem fosfatoninů je inhibice renálního transportu fosfátů v proximálním tubulu (přímý efekt) a nepřímé ovlivnění inhibicí syntézy 1alfa, 25-dihydroxyvitaminu D3 a snížením střevní absorpce fosfátů (netýká se MEPE a FGF-7). Fenotypovým projevem nadbytku fosfatoninů je hypofosfátémie, abnormální renální ztráty fosfátů a nízké koncentra-

ce 1alfa,25-dihydroxyvitaminu D3. Kritici poukazují na skutečnost, že není jasně prokázána fyziologická regulace a zpětné vazby, ale spíše efekty zvýšených koncentrací fosfatoninů. Pouze FGF-23 byl zatím spolehlivě prokázán u zdravých osob. Poměrně mnoho otázek je tedy nutné ještě zodpovědět.

LITERATURA

- Berndt, T., Craig, T. A., Bowe, A. E., Vassiliadis, J., Reczek, D., Finnegan, R., 5 Suzanne M. Jan De Beur, S. M. J., Schiavi, S. C., Kumar, R.: Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest.*, 112, 2003, č. 5, s. 785 - 794.
- Berndt, T. J., Schiavi, S., Kumar, R.: "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 289, 2005, s. F1170 - F182.
- Blumsohn, A.: What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism?. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 13, 2004, s. 397 - 401.
- Forster, I.C., Hernando, N., Biber, J., Murer, H.: Proximal tubular handling of phosphate: a molecular perspective. *Kidney Int.*, 70, 2006, s. 1548 - 1559.
- Hernando, N., Biber, J., Forster, I., Murer, H.: Recent advances in renal phosphate transport. *Therapeutic Apheresis Dialysis*, 9, 2005, č. 4, s. 323 - 327.
- Liu, S., Tang, W., Zhou, J., Stubbs, J.R., Luo, Q., Pi, M., Quarles, L.D.: Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17, 2006, s. 1305 - 1315.
- Locatelli, F., Cannata-Andía, J.B., Druke, T.B., Hoerl, W.H., Fouque, D., Heimbürger, O., Ritz, E.: Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 17, 2002, č. 5, s. 723 - 731.
- Prié, D., Beck, L., Urena, P., Friedlander, G.: Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 14, 2005, s. 318 - 324.
- Schiavi, S. C., Moe, O.W.: Phosphatonins: a new class of phosphate-regulating proteins. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 11, 2002, s. 423 - 430.
- Schiavi, S. C.: Fibroblast growth factor 23: the making of a hormone. *Kidney Int.*, 69, 2006, s. 425 - 427.