

# «Πρόσφατης έναρξης αστάθεια βάρδισης σε ασθενή 48 ετών με ιστορικό κακοήθους γαστρινώματος»

## Υποφωσφαταιμία: Διαφορική διάγνωση

Παρουσίαση περιστατικού: Σοφία Κανελλοπούλου, Ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας, Ενδοκρινολογικό Τμήμα-  
Διαβητολογικό Κέντρο

Διαφορική Διάγνωση 1: Νικόλαος Αυγέρης, Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική

**Διαφορική Διάγνωση 2: Πωλίνα Παυλή, Ειδικευόμενη Παθολογίας, Γ' Παθολογικό Τμήμα**

Σχολιασμός:

Βασιλειάδη Δήμητρα-Αργυρώ, Επιμελήτρια Α', Ενδοκρινολογικό Τμήμα - Διαβητολογικό Κέντρο

# Υποφωσφαταιμία- Ορισμοί

- Φώσφορος (P): αμέταλλο χημικό στοιχείο, που απαντάται στη φύση υπό μορφή φωσφορικών ριζών ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ), με τον ανόργανο φώσφορο ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) να συμμετέχει σε **πολλαπλές κυτταρικές λειτουργίες**

Βασικό συστατικό RNA – DNA

Ενεργειακή κάλυψη (ATP)

Ενδοκυττάρια σηματοδότηση (c-AMP, c-GMP)

Φωσφορυλίωση φωσφολιπιδίων (κυτταρικές μεμβράνες)

Σχηματισμός υδροξυαπατίτη στα οστά  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

- Υποφωσφαταιμία: (P) ορού <2,5mg/dl (0,8mol/L)

Ήπια: 2–2.5 mg/dl

Μέτρια: 1–2 mg/dl

Σοβαρή: <1 mg/dl

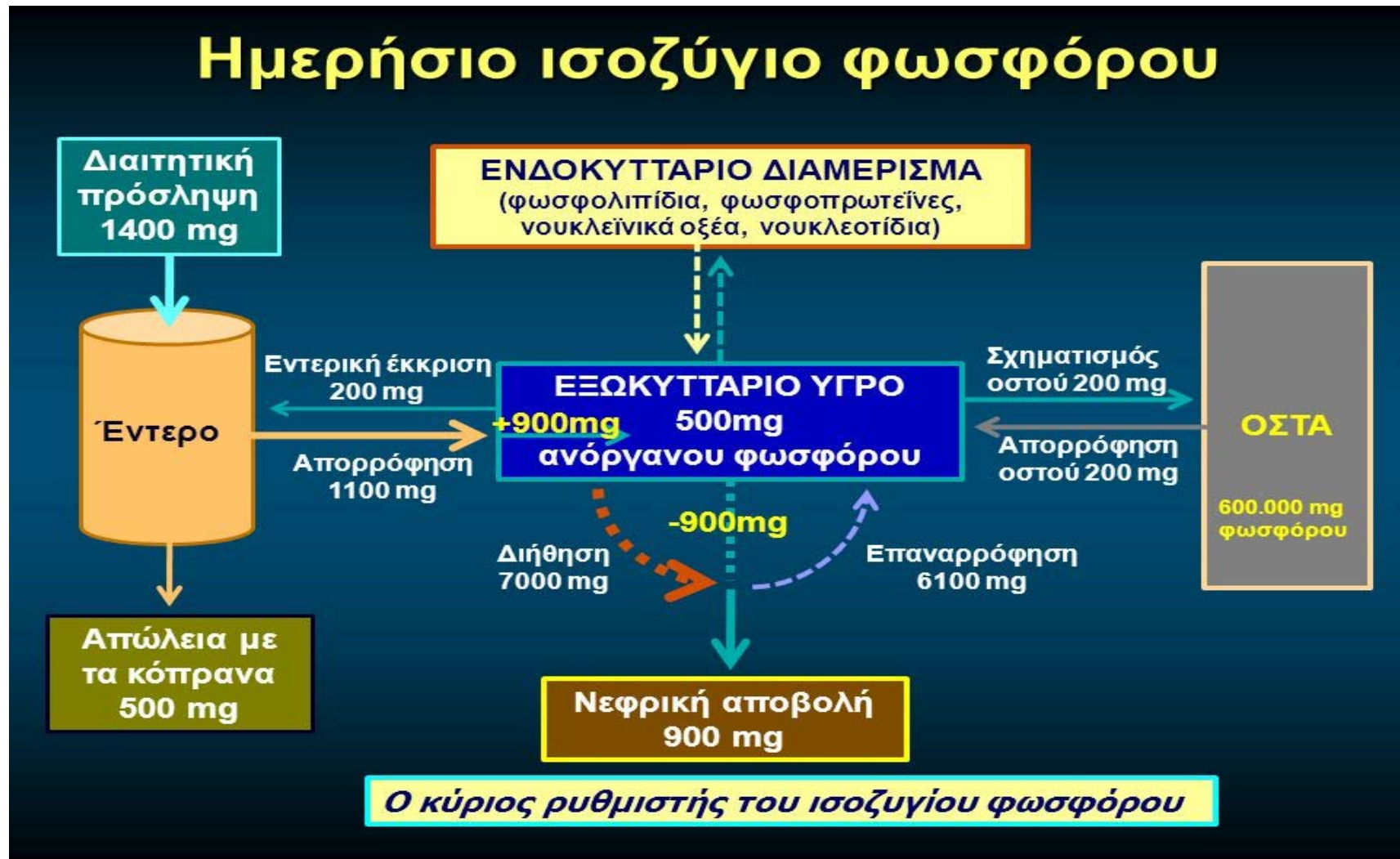
- Υποφωσφαταιμία- Επιδημιολογία

1-5% στο γενικό σύνολο του νοσοκομειακού πληθυσμού

40-80% σε ειδικούς πληθυσμούς (αλκοολισμός, διαβητική κετοξέωση, σήψη)

# Κατανομή (P)- Ημερήσια διαχείριση (P)

- Κυρίως στον ενδοκυττάριο χώρο (λόγος: 1000/1)
- 1% του ΣΒ (πχ ΣΒ 70kg =700g) - 85% σε οστά/ δόντια - 15% σε μαλακούς ιστούς - 0,1% ECF



# Ομοιοστασία- Ισοζύγιο (P)

- **Λεπτό έντερο:** γραμμική απορρόφηση- 60-65% διαιτητικής ημερήσιας πρόσληψης – εξάρτηση από Vit D/ Ca
- **Νεφροί:** 70-80% διηθούμενου φορτίου – εγγύς σωληνάριο – συμμεταφορείς Na/P (Npt1, Npt2a, Npt2c) – μικρό ποσοστό στο άπω σωληνάριο - ουδός μέγιστης επαναρρόφησης (T<sub>mp</sub>= 0.1mM/min)
  - ✓ Αύξηση T<sub>mp</sub>: Ca
  - ✓ Μείωση T<sub>mp</sub>: PTH, P, FGF23
- **Οστά:** απώλειες= πρόσληψη – εξάρτηση από PTH, Vit D, ορμόνες φύλου, οξεοβασική ισορροπία, φλεγμονώδες σύνδρομο
- **Άξονας FGF-23 – Klotho**

## «Πρόσφατης έναρξης αστάθεια βάρους σε ασθενή 48 ετών με ιστορικό κακοήθους γαστρινώματος»



## Υποφωσφαταιμία- Θνητότητα/θνησιμότητα

- Χρόνια υποφωσφαταιμία
- Ήπια/ μέτρια υποφωσφαταιμία
- **Σοβαρή υποφωσφαταιμία**

Διαταραχή επιπέδου επικοινωνίας /  
«E»/ εστιακά νευρολογικά σημεία  
Μυοπάθεια/ δυσφαγία  
Ειλεός  
Αναπνευστική ανεπάρκεια  
Ραβδομύλυση  
Καρδιακές αρρυθμίες  
Αιμόλυση /διαταραχή WBC-PLTs  
Ηπατική βλάβη

# Υποφωσφαταιμία- Διαφορική διάγνωση

- Υποκαλιαιμία
  - Υπομαγνησισαιμία
  - Υποθυρεοειδισμός
  - Πρωτοπαθείς μυικές διαταραχές/ Μυοπάθειες
  - Σύνδρομο Guillain- Barre
  - Delirium/ Delirium tremens
  - Ουραιμική εγκεφαλοπάθεια
  - Δηλητηρίαση από βενζοδιαζεπίνες
  - Διατατική μυοκαρδιοπάθεια
  - Ραβδομυόλυση
- ❖ Ανεξήγητη υποφωσφαταιμία σε νοσηλευόμενο ασθενή με πνευμονία κοινότητας;

Νόσος Λεγεωναρίων  
50% υποφωσφαταιμία

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

## ■ Ψευδοϋποφωσφαταιμία

✓ Χορήγηση μαννιτόλης σε υψηλές δόσεις (χρωματομετρικές μέθοδοι)

## ■ Ανισορροπία οστικής απορρόφησης/ ρυθμού μετάλλωσης

✓ Ανεπάρκεια βιταμίνης D

✓ Οστεοβλαστικές μεταστάσεις (π.χ. Ca προστάτη, μαστού, πνεύμονα, ΓΕΣ, θυρεοειδούς)

## ■ Αιμοκάθαρση

## ■ Γενετικά σύνδρομα

✓ Χ- συνδεόμενη υποφωσφαταιμία (XLH)

✓ Οικογενής υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (αυτοσωμική υπολειπόμενη- ADHR)

✓ Οικογενής υποφωσφαταιμική ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία (HHRH)

✓ Μεταλλάξεις σε συμμεταφορέα Na-P τύπου 2a

✓ Σύνδρομο McCune- Albright/ ινώδης δυσπλασία (διαταραχή FGF23)

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

**XLH** Ca ορού φυσιολογικό, φυσιολογική προς υψηλή PTH, υψηλή ή και φυσιολογική ALP, φυσιολογική 25-OH Vit D και φυσιολογική ή οριακά χαμηλή 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit D ορού

## ADHR

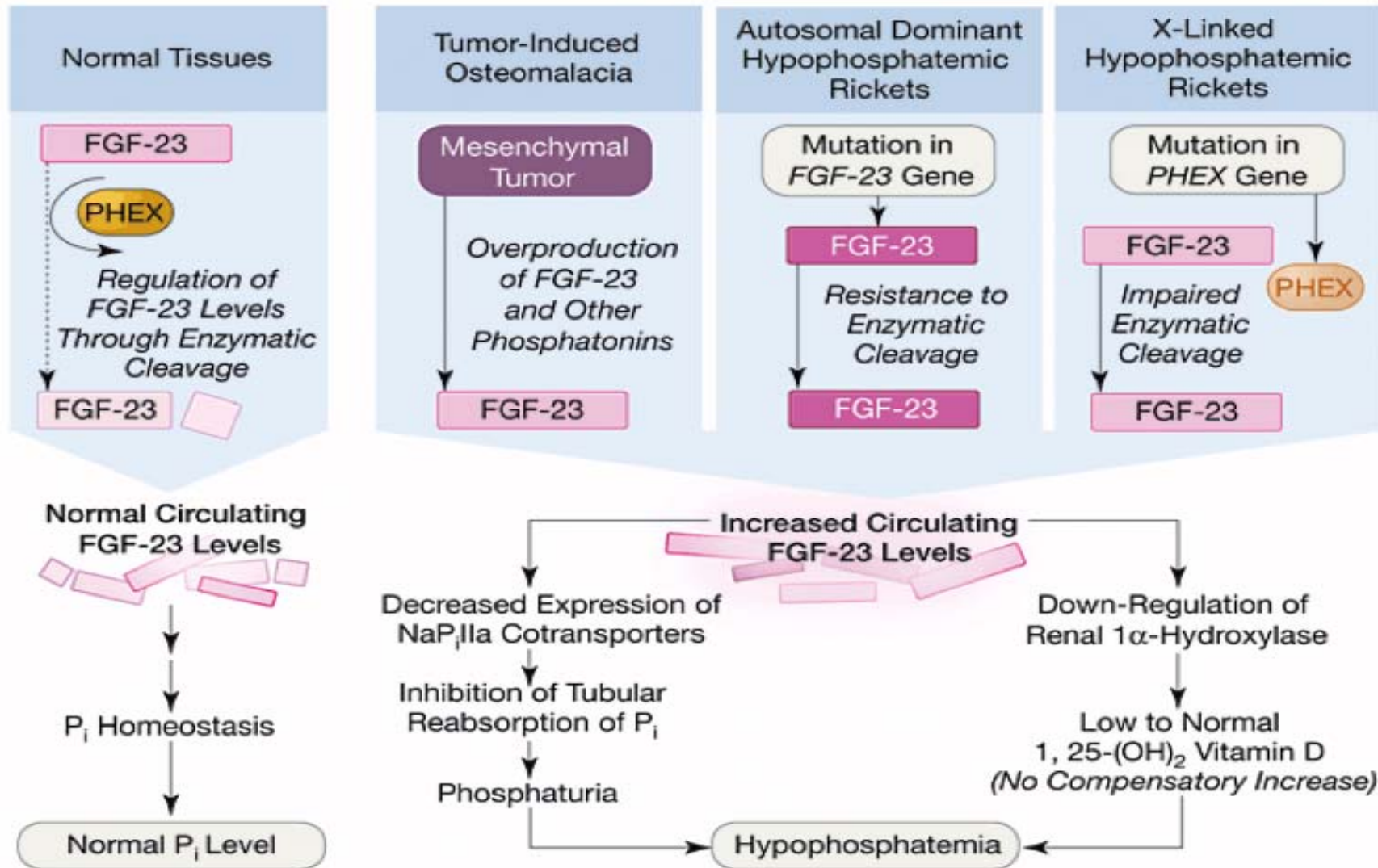
**HHRH** έναρξη στην παιδική ηλικία με οστεομαλακία, υποφωσφαταιμία, κοντό ανάστημα και δευτεροπαθή υπερασβεστιουρία- έναρξη στην ενήλικη ζωή, σε ετεροζυγώτες φορείς της μετάλλαξης SLC34A3, με υποφωσφαταιμία, υπερασβεστιουρία και μειωμένη οστική πυκνότητα/ κατάγματα

*Late-onset hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) due to mutation of SLC34A3/NPT2c. AUDhir G, Li D, Hakonarson H, Levine MA SOBone. 2017;97:15. Epub 2016 Dec 7.*

## McCune- Albright



# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση



Jan de Beur, S. M. JAMA 2005;294:1260-1267. With Permission.

Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. AU White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. *SOKidney Int.* 2001;60(6):2079

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

## ■ Αυξημένη νεφρική απώλεια

✓ Υπερπαραθυρεοειδισμός (πρωτοπαθής, δευτεροπαθής, PTH-related πεπτίδιο)

✓ Ανεπάρκεια βιταμίνης D

✓ Μεταμόσχευση νεφρού (αυξημένο FGF23 + υπερπλαστικοί παραθυρεοειδείς αδένες)

✓ Δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα

$P_{\text{ούρων}} > 100\text{mg}/24\text{h}$

$(FE_{\text{PO}_4} > 5\%)$

✓ Ογκογενής οστεομαλακία (ΤΙΟ) (μεσεγχυματικοί όγκοι): υποφωσφαταιμία, φωσφατουρία, χαμηλή ή φυσιολογική τιμή  $1,25(\text{OH})_2 \text{ Vit D}$

✓ Παραπρωτειναιμία/ πολλαπλούν μυέλωμα

✓ Σύδρομο Fanconi (υποουριχαιμία, υποφωσφαταιμία, γλυκοζουρία με κ.φ. γλυκόζη ορού, υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπεραμινοξουρία)

*Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. AUMaccubbin D, Tipping D, Kuznetsova O, Hanlon WA, Bostom AG SOClin J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;5(4):582-9. Epub 2010 Mar 18.*

*Parenteral iron as a cause of hypophosphataemia. AUFernández-Fernández FJ, Martín-Fernández A SOB MJ. 2014;349:g4616*

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

## Σύνδρομο Fanconi

### ✓ Κληρονομικά αίτια

- ❖ Ιδιοπαθής κυστίνωση, τυροσιναιμία, γαλακτοζαιμία, Wilson's disease, μιτοχονδριακά σύνδρομα, δυσανεξία στη φρουκτόζη, Dent's disease

### ✓ Επίκτητα αίτια

- ❖ **Παραπρωτεϊναιμία (νεφροπάθεια ελαφρών αλύσων), πολλαπλούν μυέλωμα, αμυλοείδωση, νεφρωσικό σύνδρομο, μεταμόσχευση νεφρού, κακοήθεια, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, σαρκοείδωση, υπεργαμμασφαιριναιμία, σύνδρομο Sjogren, θρόμβωση νεφρικής φλέβας**

### ✓ Εξωγενείς παράγοντες

- ❖ Βαρέα μέταλλα (μόλυβδος, ουράνιο, υδράργυρος, κάδμιο κτλ), φάρμακα (σισπλατίνη, τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες, βαλπροϊκό οξύ)

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

- **Ανεπαρκής πρόσληψη φωσφόρου/ μειωμένη απορρόφηση από γαστρεντερικό σωλήνα**

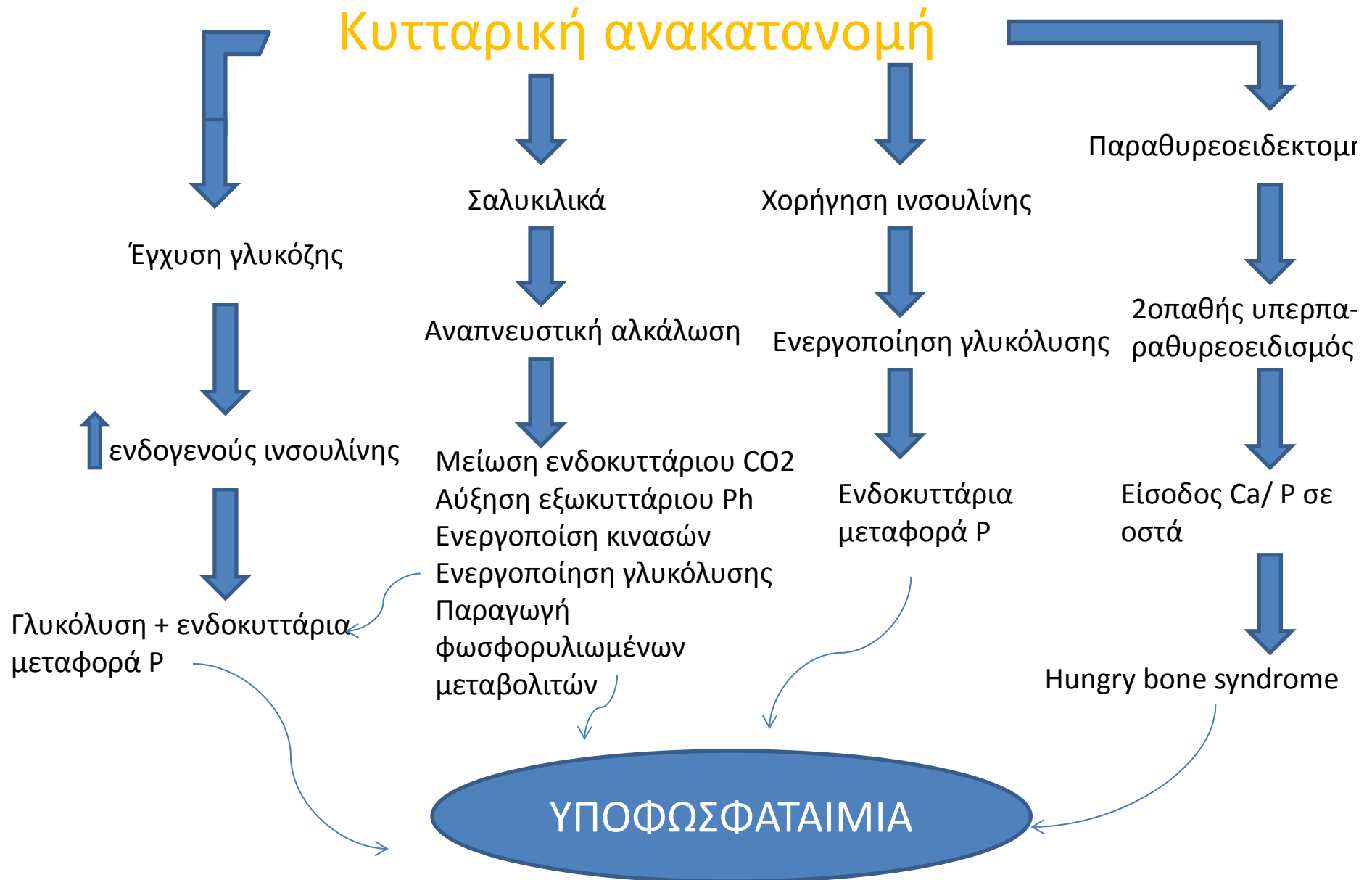
- ✓ Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη (σπάνια)
- ✓ Αλκοόλ
- ✓ Σύνδρομο δυσαπορρόφησης/ παράκαμψη λεπτού εντέρου
- ✓ Έμετοι/ διάρροιες
- ✓ Πρωτοπαθείς νόσοι εντέρου (v. Crohn, κοιλιοκάκη)
- ✓ Στεατόρροια/ Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο
- ✓ Παρεντερική διατροφή
- ✓ Ανεπάρκεια βιταμίνης D

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

## ■ Μετακίνηση P στον ενδοκυττάριο χώρο

- ✓ Διόρθωση διαβητικής κετοξέωσης
- ✓ Σίτιση μετά από παρατεταμένη νηστεία («refeeding syndrome»)  
*Refeeding syndrome and hypophosphatemia. AUMarinella  
MA SOJ Intensive Care Med. 2005;20(3):155*
- ✓ Β- αδρενεργικοί αγωνιστές/ εξωγενής επινεφρίνη (ινσουλίνη/ γλυκαγόνη)
- ✓ Δηλητηρίαση με σαλυκιλικά
- ✓ Εγκαύματα / τραύμα (κυττοκίνες)
- ✓ Παγκρεατίτιδα
- ✓ Αλκοόλ/σύνδρομο στέρησης από αλκοόλ
- ✓ Οξεία αναπνευστική αλκάλωση (συχνότερο αίτιο σε νοσηλευόμενους)
- ✓ Σύνδρομο «πεινασμένου» οστού («hungry bone syndrome»)

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση



# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

## Φάρμακα και υποφωσφαταιμία

✓Χορήγηση γλυκόζης, ινσουλίνης, επινεφρίνης, ντοπαμίνης, σαλβουταμόλης

❖ Φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, ισονιαζίδη, Θεοφυλλίνη, ριφαμπικίνη, νιασίνη

❖ Μειώνουν την εντερική απορρόφηση P

❖ Προκαλούν αυξημένη νεφρική αποβολή P (υπασβεστιαμία και δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός)

❑ Δηλητηρίαση με *ακεταμινοφαίνη*

❑ Διακίνηση του P εντός των κυττάρων

❑ Αυξημένη νεφρική απώλεια P (εξαιτίας μείωσης στην ουδό σωληναριακής επαναρρόφησης του P)

○ *Παρεντερική χορήγηση σιδήρου*

○ Αυξημένη νεφρική αποβολή P (τοξική δράση του σιδήρου στα νεφρικά σωληνάρια ή αναστολή της διάσπασης του fgf-23)

○ Αναστολή της 1α-υδροξυλίωσης της βιταμίνης D<sub>3</sub>

# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

## Φάρμακα και υποφωσφαταιμία

- Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης
- Διουρητικά (θειαζιδικά, φουροσεμίδη)
- Θεοφυλλίνη, κορτικοστεροειδή
- Φάρμακα που προκαλούν Σ.Fanconi: ifosfamide, streptozocin, τετρακυκλίνη, αμινογλυκοσίδες, βαλπροϊκό οξύ
- Έκπτυξη όγκου (φάρμακα που προκαλούν SIADH/Na ορών)
- Οιστρογόνα
- Ακυκλοβίρη, ιματινίμπη

Αυξημένη  
νεφρική  
απώλεια  
P

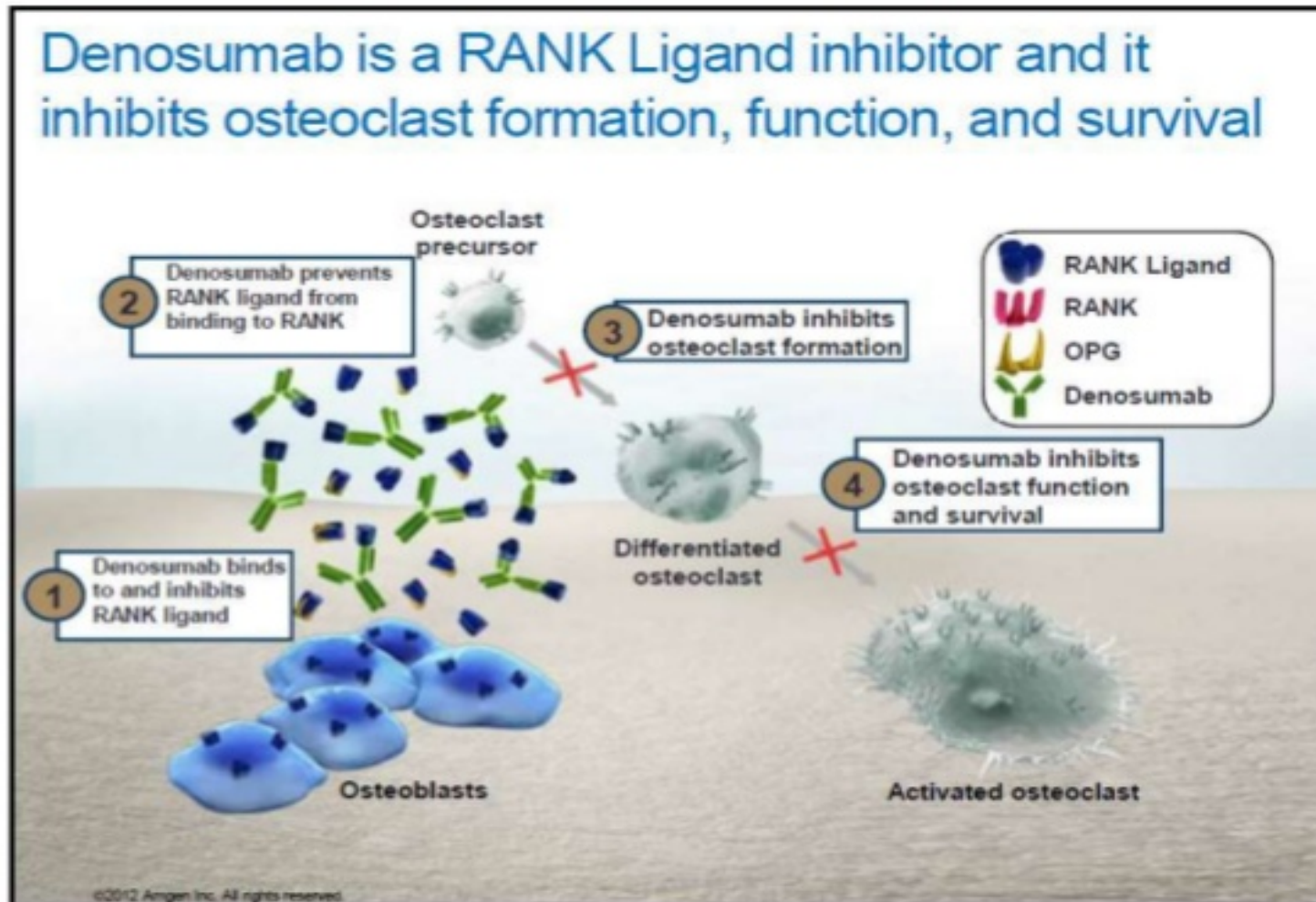
- ✓ Αντιόξινα (Al, Mg)- Σουκραλφάτη
- ❖ Δεσμεύουν το P που περιέχεται στις τροφές
- ❖ Συμβάλλουν στην αποβολή του ενδογενούς P που εκκρίνεται από το λεπτό έντερο στα πλαίσια της απορροφητικής διεργασίας
- ❖ Απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση
- ✓ Διφωσφονικά, denosumab



# Υποφωσφαταιμία: Αίτια- Διαφορική διάγνωση

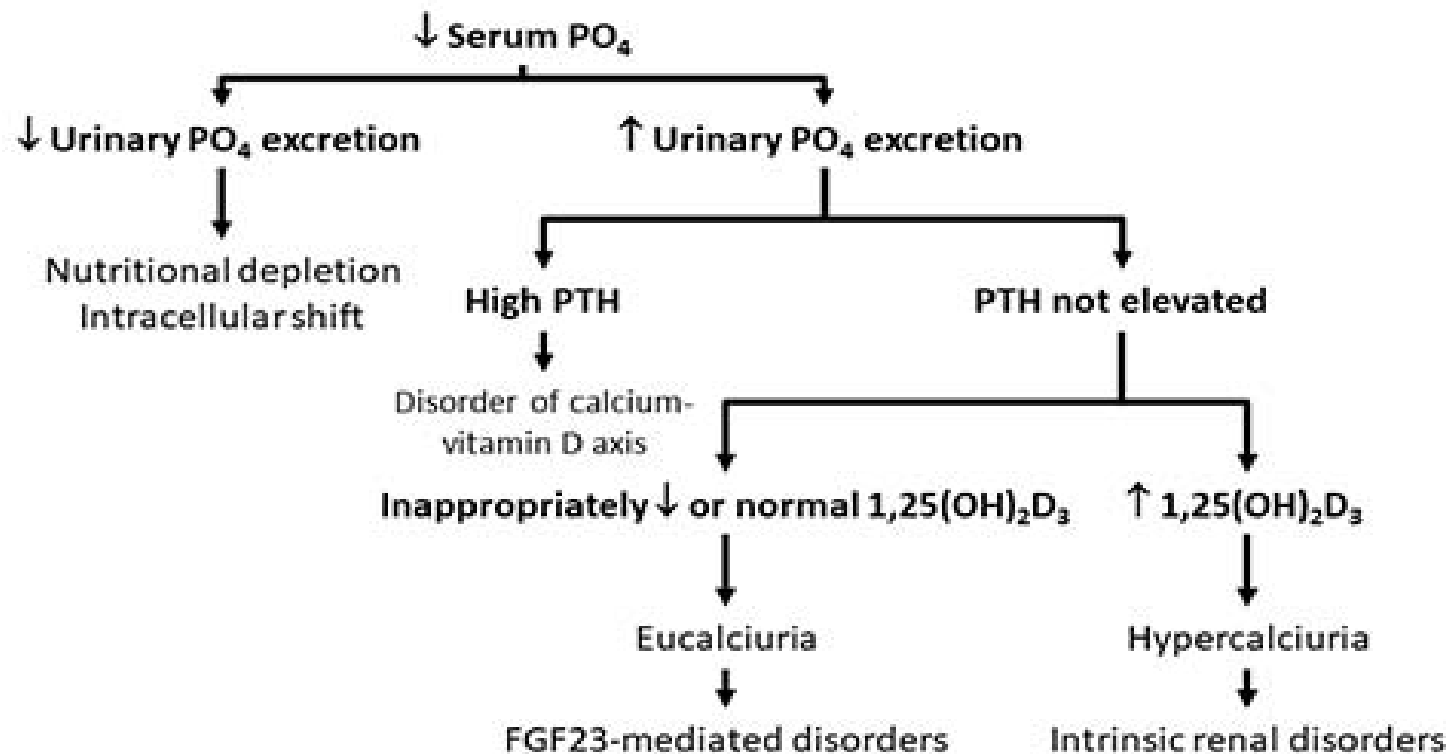
Φάρμακα και υποφωσφαταιμία-Denosumab

## MECHANISM OF ACTION

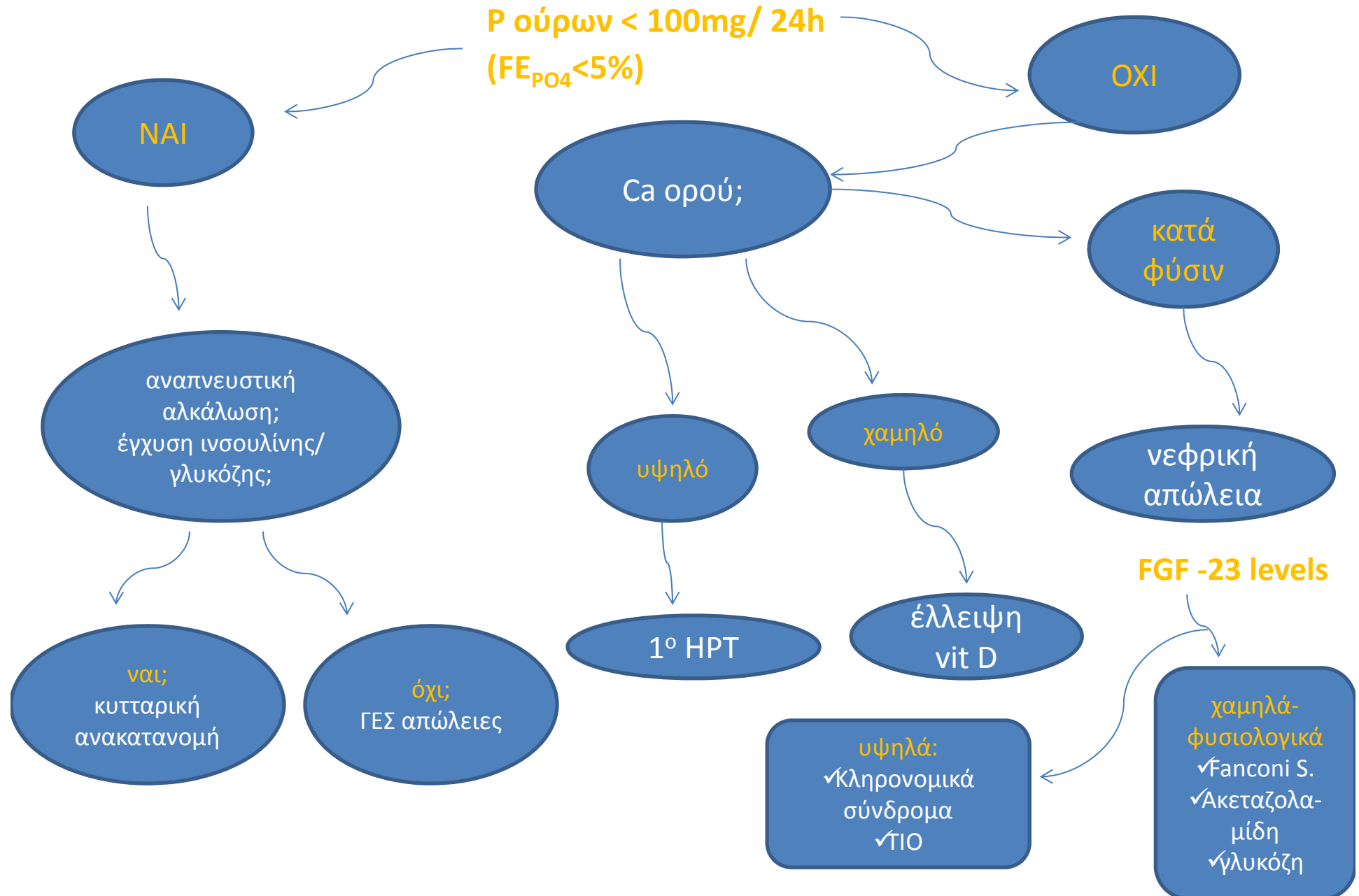


# Υποφωσφαταιμία: Διάγνωση- Μέτρηση ούρων 24ώρου

## Diagnostic Algorithm



# Υποφωσφαταιμία: Διάγνωση- Μέτρηση ούρων 24ώρου

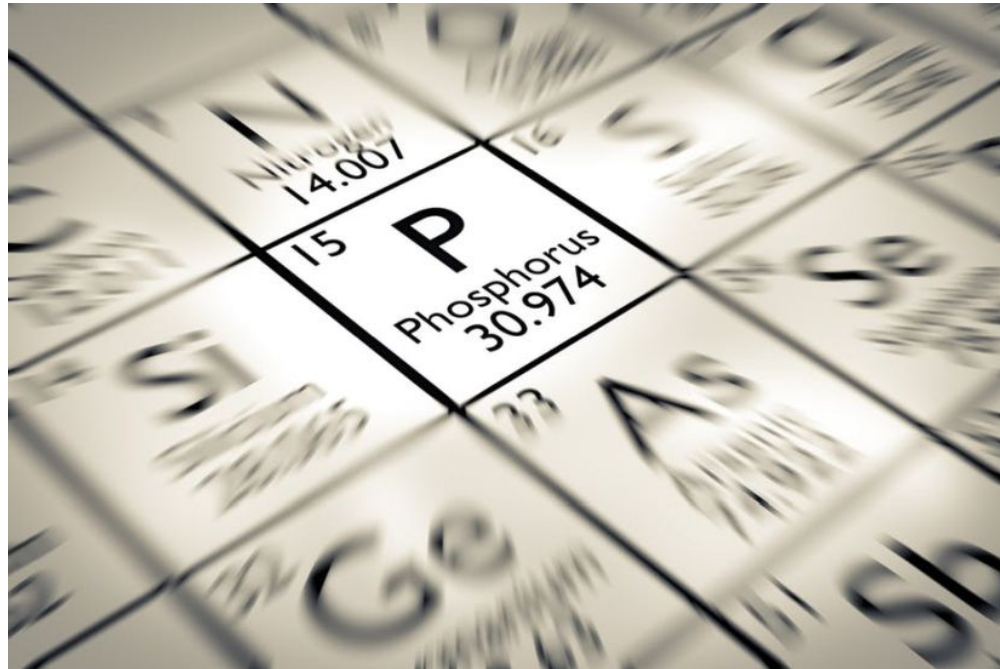


# Υποφωσφαταιμία- Συμπεράσματα

- Πολλαπλά αίτια /διαφορική διάγνωση
  - ✓ Ανεπαρκής πρόσληψη φωσφόρου/ μειωμένη απορρόφηση από γαστρεντερικό σωλήνα
  - ✓ Αυξημένη νεφρική απώλεια
  - ✓ Κυτταρική ανακατανομή
  - ❖ Γενετικά σύνδρομα
  
- Πιθανότερες διαγνώσεις????
  - ❖ Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
  - ❖ Θεραπεία με denosumab- Λήψη σουκραλφάτης
  - ❖ HHRH
  - ❖ Πολλαπλούν μυέλωμα/παραπρωτεϊναιμία
  - ❖ Σύνδρομο Fanconi και αίτια  
*\_όπως: παραπρωτεϊναιμία (νεφροπάθεια ελαφρών αλύσων), πολλαπλούν μυέλωμα, υπεργαμμασφαιριναιμία, σαρκοείδωση, σύνδρομο Sjogren*

«Πρόσφατης έναρξης αστάθεια βάρδισης σε ασθενή 48 ετών με ιστορικό κακοήθους γαστρινώματος»

Υποφωσφαταιμία: Διαφορική διάγνωση



Σας ευχαριστώ πολύ  
Πωλίνα Παυλή  
Γ' Παθολογική Κλινική