

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

**Ενδοκρινολογική Κλινική- Διαβητολογικό Κέντρο
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων
ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»**

Συντονιστής Διευθυντής: Σ. Τσαγκαράκης

Υπευθ. Επιμελήτρια Α': Δ. Α. Βασιλειάδη

Ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας: Σ. Κανελλοπούλου

Υποφωσφαταιμία

- Επίπεδα φωσφόρου < 2,5 m/dl

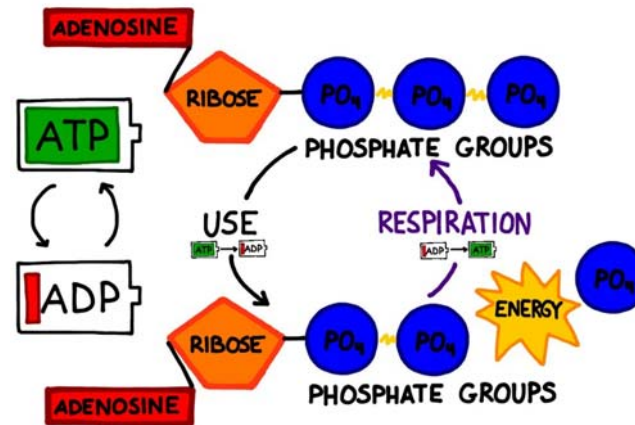
Age	Normal range
0 – 9 days	4.5 – 9.0 mg/dL
10 days – 24 months	4.0 – 6.5 mg/dL
3 – 9 years	3.2 – 5.8 mg/dL
10 – 15 years	3.3 – 5.4 mg/dL
> 15 years	2.5 – 4.5 mg/dL

Έως 5% των νοσηλευόμενων (30-50% με σοβαρή σήψη, τραύμα ή αλκοολισμό)
Ασύνηθες σε εξωτερικούς ασθενείς

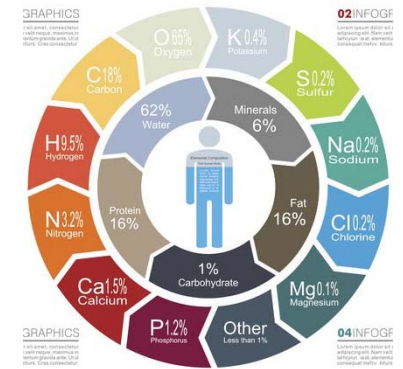
Κλινικές εκδηλώσεις

Σημασία του φωσφόρου

- Ανάπτυξη σκελετού
- Δομικό συστατικό
 - οστών, οδόντων
 - κυτταρικής μεμβράνης
 - νουκλεοτιδίων
- Παραγωγή ενέργειας
- Κυτταρική σηματοδότηση



Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από τη βαρύτητα και τη χρονιότητα
Συμπτώματα κυρίως στη σοβαρή υποφωσφαταιμία
Ενδοκυττάρια έλλειψη φωσφόρου
Μείωση επιπέδων 2,3 διφωσφογλυκερικού οξέως-
αύξηση συγγένειας της Hb με το O₂
Σε σοβαρή μείωση κυτταρικών επιπέδων ATP

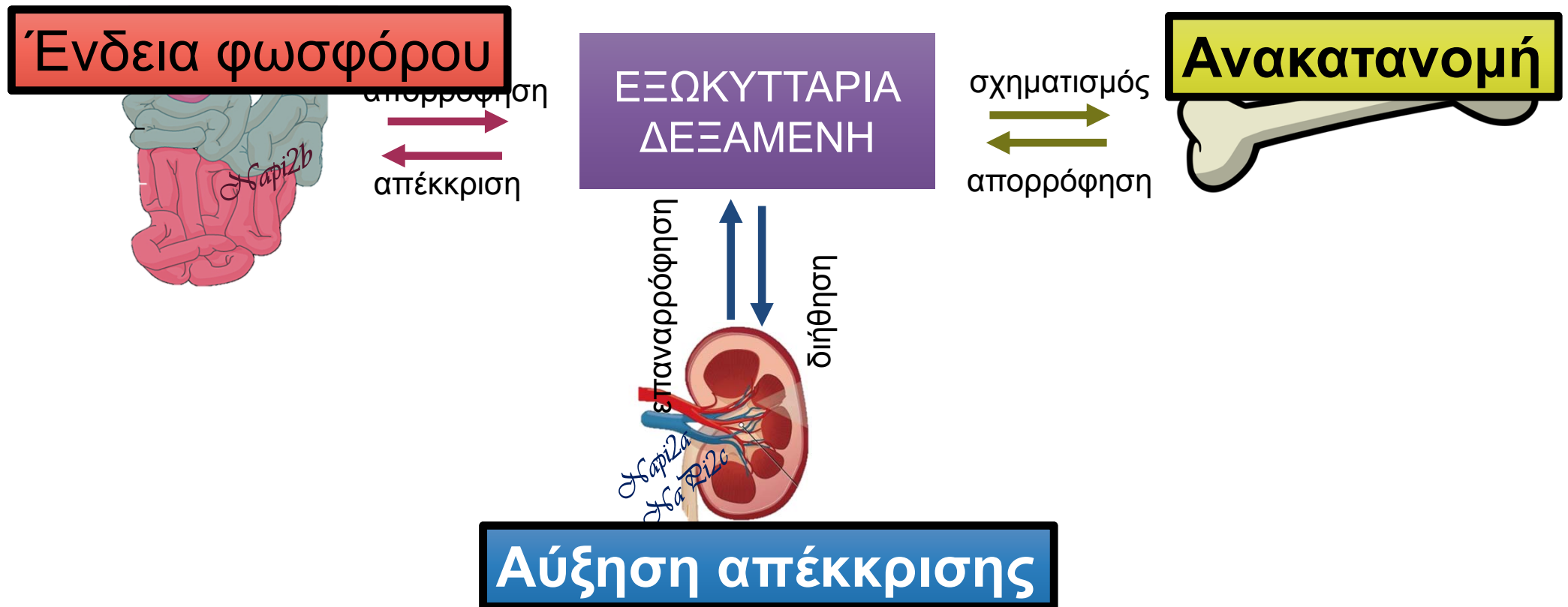


Κλινικές εκδηλώσεις

Μείωση ενδοκυττάριου ATP

- Μεταβολική εγκεφαλοπάθεια (παραισθησίες, σπασμοί, κώμα)
- Μυοπάθεια
 - Διαταραχή συσταλτικότητας μυοκαρδίου
 - Αδυναμία διαφράγματος (αναπνευστική δυσχέρεια)
 - Εγγύς μυοπάθεια
 - Δυσφαγία
 - Ειλεός
 - Ραβδομύωση
- Αιματολογικές
 - Αιμόλυση
 - Μειωμένη φαγοκυττάρωση και χημειοταξία κοκκιοκυττάρων
 - Θρομβοπενία

Ομοιοστασία φωσφόρου



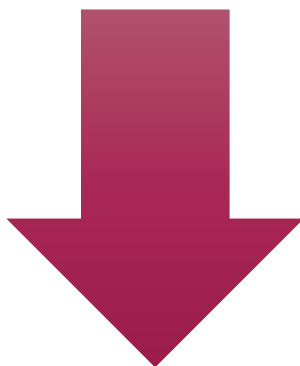
ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

PTH

Αύξηση φωσφόρου στα ούρα
Αύξηση 1,25(OH)₂D
Οστική απορρόφηση

FGF23

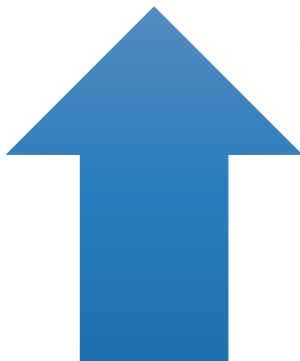
Αύξηση φωσφόρου στα ούρα
Μείωση 1,25(OH)₂D



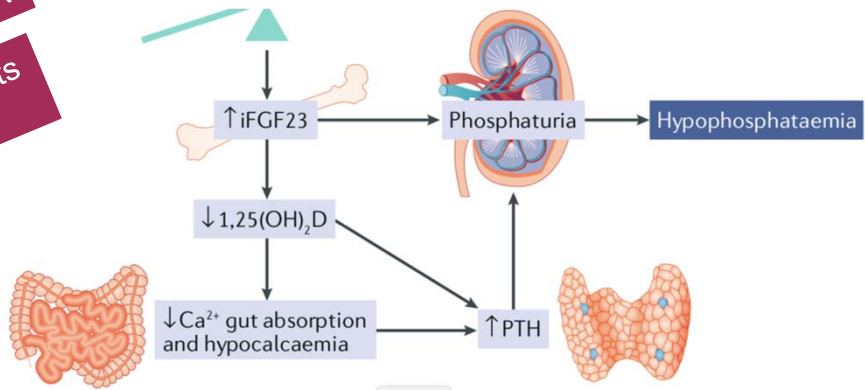
1,25(OH)₂D

Αύξηση εντερικής απορρόφησης φωσφόρου

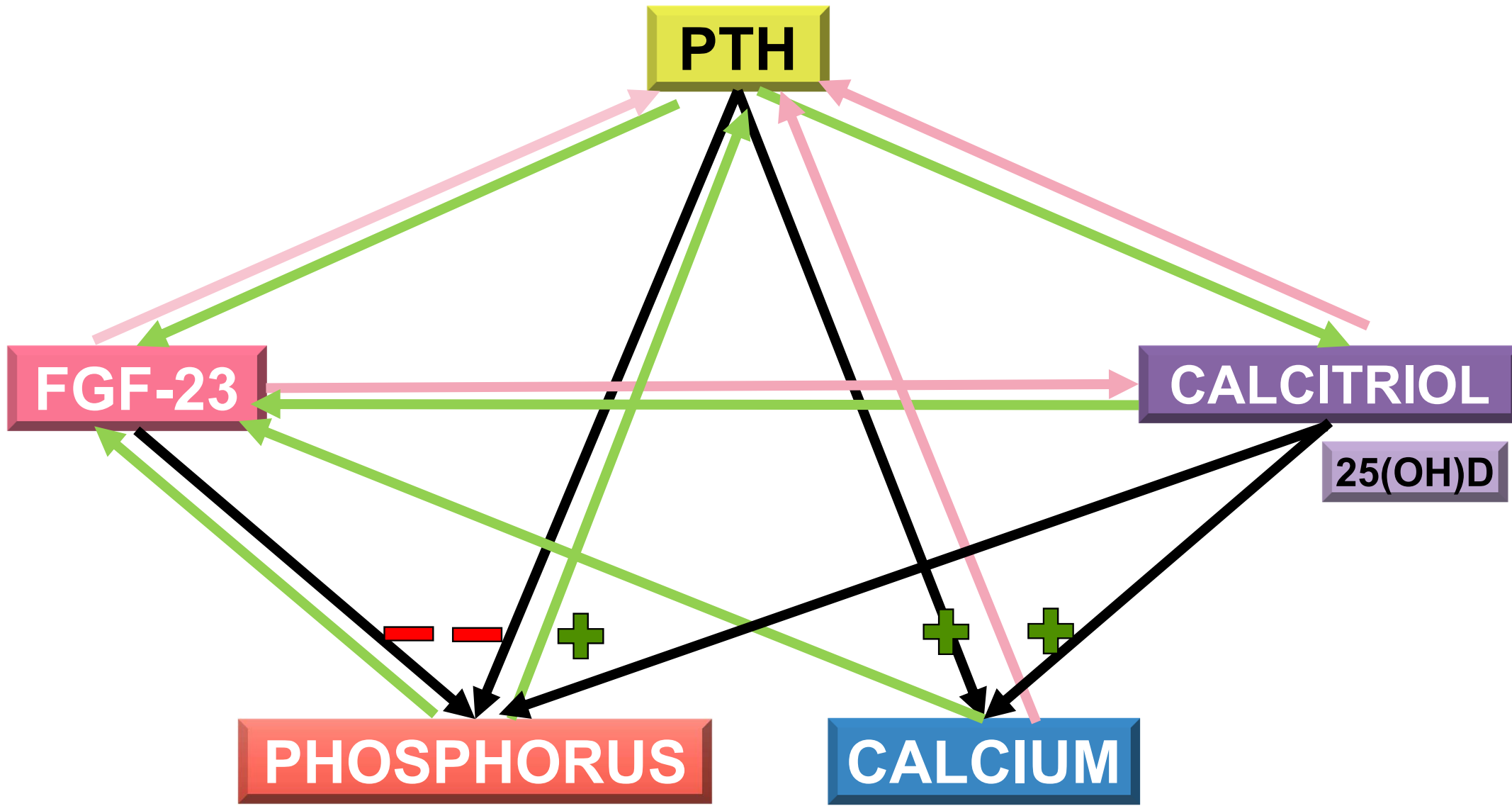
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D



PTH FGF23



ΟΓΚΟΓΕΝΗΣ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ
X-linked hypophosphatemic rickets
ADHR



Η απόλυτη τιμή φωσφόρου στα ούρα 24ώρου δεν χρησιμεύει

«Απρόσφορη» απώλεια φωσφόρου στα ούρα για τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου

Νεφρικός ουδός απέκκρισης φωσφόρου (TmP/GFR)

Δείκτης της νεφρικής απέκκρισης του φωσφόρου λαμβάνοντας υπόψη τη νεφρική λειτουργία, τη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου (TRP) και τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

ΜΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

	<i>XLH, ADHR, ARHR, TIO, FD, postrenal transplant</i>	Hyper PTH	HHRH (NPT2c)	Posthepatic resection	Diuretics (acetazolamide, thiazides, loop diuretics)	Fanconi	<i>Δίαιτα/ δυσσαπορρόφηση</i>	Δεσμευτικά φωσφόρου	επανασίτιση
Ca	↔	↑	↔	↔	↔/↑	↔/↓	↔/↓	↔/↑	↔
PTH	↔/↑	↑	↓/↔	↔	↔	↔/↑	↔/↑	↔	↔
Ca UR 24hr	↔/↓	↑/↔/↓	↑	↔	↔	↑	↓	↓	↓
25(OH)D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔/↓	↔	↔/↓
1,25(OH)2D	↔/↓	↑	↑	↔	↔	↔/↓	↓/↔/↑	↑	↓/↔/↑
ALP	↑	↔/↑	↑	↔/↑	↔	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔

- Αρχικά υπολογισμός σωληναριακής επαναρόφησης φωσφόρου (TRP):

$$TRP = 1 - \frac{\text{φωσφορος ούρων} \times \text{κρεατινίνη ορού} \left(\frac{mg}{dl}\right)}{\text{φωσφορος ορού} \times \text{κρεατινίνη ούρων} \left(\frac{mg}{dl}\right)}$$

Σωληναριακή επαναρόφηση φωσφόρου						
UP (mg/dl)	SP (mg/dl)	UCR (mg/dl)	SCR (mg/dl)	(UP*SCR)	UCR*SP	TRP
0.48	3.6	22.8	0.7	0.34	82.08	99.6

MediCalc®

Tubular Reabsorption of Phosphate

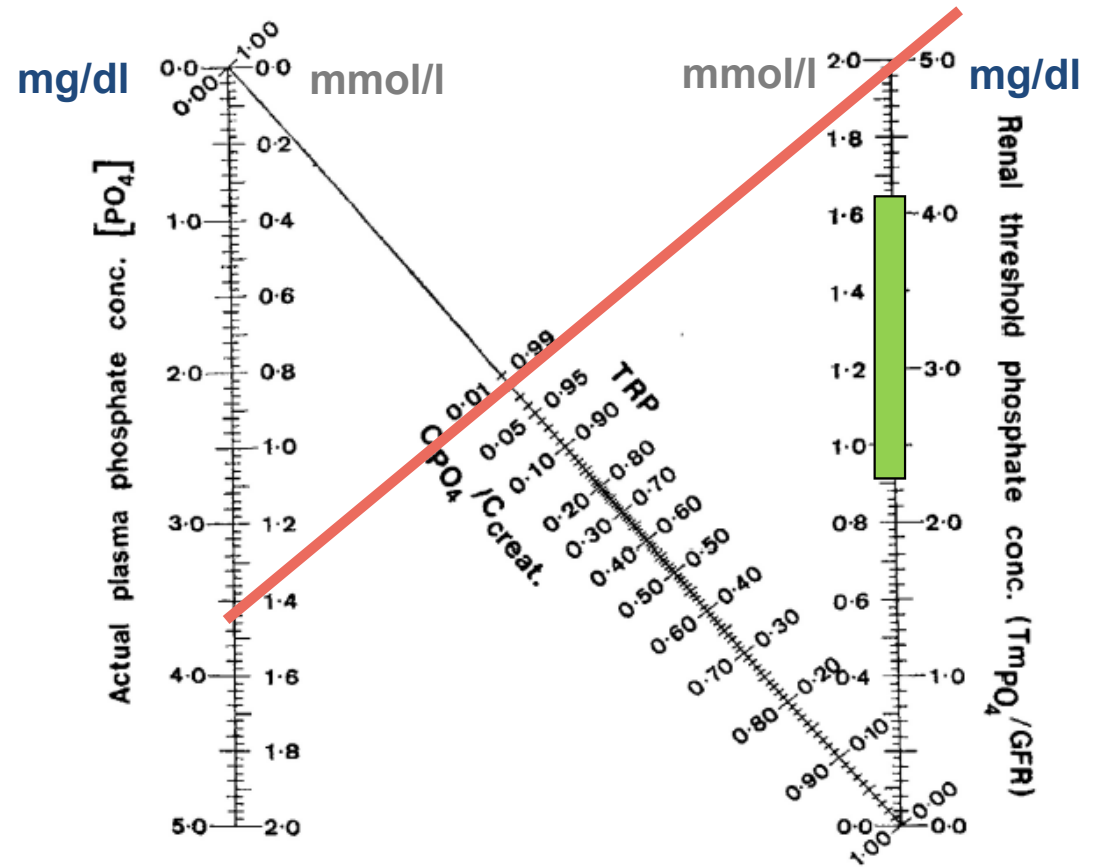
Equation

$$TRP_i = \left(1 - \frac{PO_4(U) \times Cr(S)}{PO_4(S) \times Cr(U)} \right) \times 100$$

TRP = Tubular Reabsorption of Phosphate (%)
 PO₄ = Phosphate (S, mEq/L)
 PO₄ = Phosphate (U, mEq/L)
 Cr = Creatinine (S, mg/dL)
 Cr = Creatinine (U, mg/dL)
 *Also, TRP = (1 - (FEP/100)) x 100.
 B= blood, S= serum, P= plasma, U= urine.

TRP: 99.58 %

- Εν συνέχεια υπολογισμός του νεφρικού ουδού απέκκρισης φωσφόρου βάσει του νορμογράμματος



Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration.

<http://www.scymed.com/en/smnxps/pshpd274.htm>

TmP/GFR

↓ TmP/GFR

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

↑ TmP/GFR

ΜΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

ΕΝΔΕΙΑ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗ

FGF-23

Non-FGF-23

Έντερο

Ενδοκυττάρια

XLH, ADHR, ARHR, TIO, FD, postrenal transplant

Hyper PTH

HHRH (NPT2c)

Posthepatic resection

Diuretics (acetazolamide, thiazides, loop diuretics)

Fanconi

Δίαιτα/δυσασπορρόφηση

Δεσμευτικά φωσφόρου

επανασίτιση

Ca	↔	↑	↔	↔	↔/↑	↔/↓	↔/↓	↔/↑	↔
PTH	↔/↑	↑	↓/↔	↔	↔	↔/↑	↔/↑	↔	↔
Ca UR 24hr	↔/↓	↑/↔/↓	↑	↔	↔	↑	↓	↓	↓
25(OH)D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔/↓	↔	↔/↓
1,25(OH)2D	↔/↓	↑	↑	↔	↔	↔/↓	↓/↔/↑	↑	↓/↔/↑
ALP	↑	↔/↑	↑	↔/↑	↔	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔

Ένδεια φωσφόρου

Συνήθως συνυπάρχουν
κι άλλες ανεπάρκειες

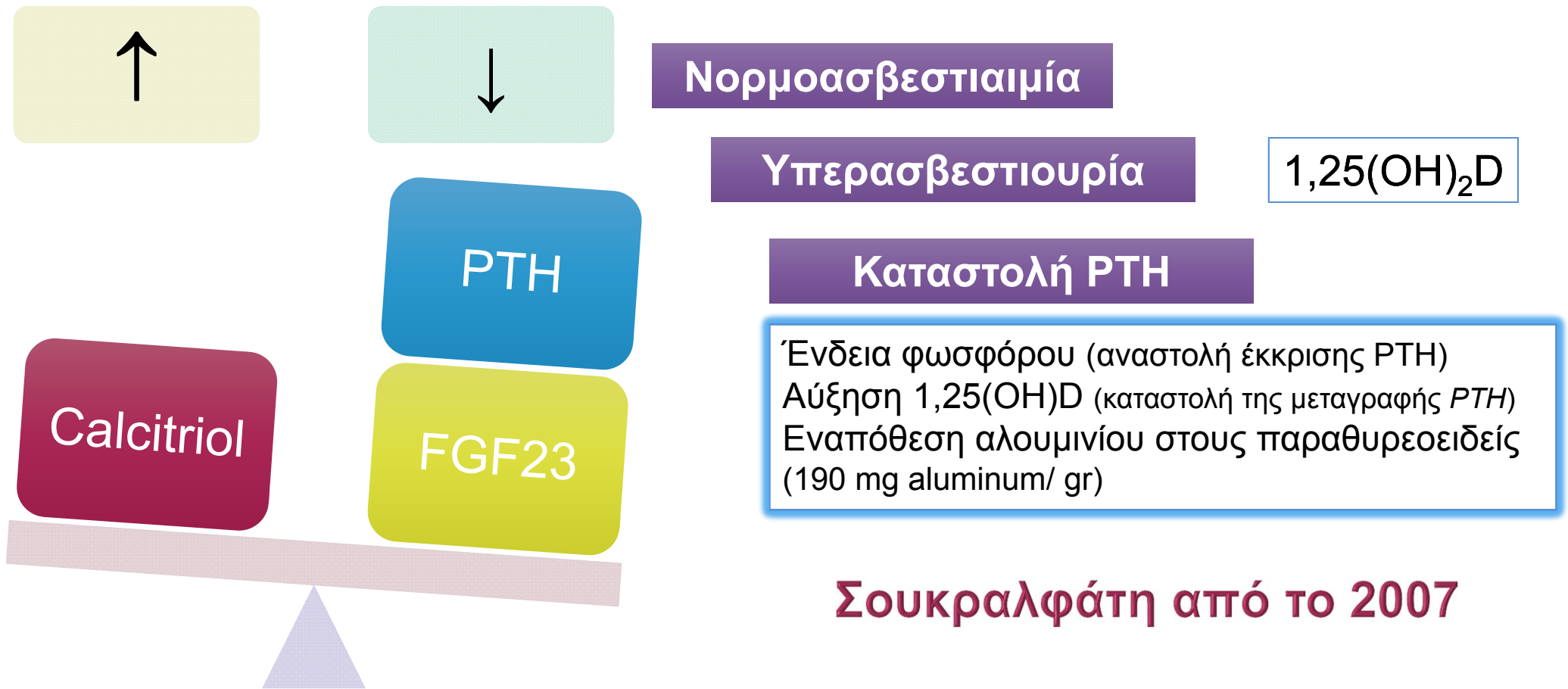
Κληρονομική υποφωσφαταιμική
ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία
HHRH (NPT2c)

Ca	↔
PTH	↓/↔
Ca UR 24hr	↑
25(OH)D	↔
1,25(OH)2D	↑
ALP	↑

		ΕΝΔΕΙΑ ΦΩΣΦΟΡΟΥ	
		Δίαιτα/ δυσασπορρόφηση	Δεσμευτικά φωσφόρου
Φωσφόρος (mg/dl)	0,5		
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9,3	↔/↓	↔/↑
PTH (pg/ml)	<3	↔/↑	↔
Ca UR 24hr	366	↓	↓
25(OH)D (ng/ml)	40	↔/↓	↔
1,25(OH)D (ng/ml)	88	↓/↔/↑	↑
ALP (U/L)	101	↔/↑	↔/↑

^d Serum and urine calcium, and serum PTH may be variable. In isolated dietary phosphate deficiency or isolated phosphate malabsorption (most commonly with phosphate binders) 1,25OHD may be up-regulated, leading to increased calcium absorption and potentially hypercalciuria and hypercalcemia.

Μεμονωμένη υποφωσφαταιμία



	12/2015	5/2016	7/2017	11/2018	5/2019
Φωσφόρος (mg/dl)	5,2	5	3,1	2,9/4,8	0,5
Ca⁺⁺ (mg/dl)	9,5	10	9,2	9,7	9,3
PTH (pg/ml)	30	5,8	21,3	4	<3
Ca UR 24hr		122	99	157	366
25(OH)D (ng/ml)	5*	<3*	38	48	40
ALP (U/L)	47	41	47	51	101

* One Alpha

Γενικά, η πρόσληψη φωσφόρου από τη διαίτα είναι υπερεπαρκής και χρειάζεται και στερητική διαίτα για να εκδηλωθεί η υποφωσφαταιμία

Εκούσιος περιορισμός θερμίδων/τροφών το τελευταίο 6μηνο

Αντιμετώπιση

Οξεία υποφωσφαταιμία		
iv (P<1.5 mg/dl) 1 amp Glycophos (20ml)= (1 mmol phosphate/ml)= 20 mmol	<ul style="list-style-type: none"> •15 mmol (464 mg) σε 100 ml 0.9% σε 2-h bolus, επανάληψη μετά 6 h (max 45 mmol-1393 mg- σε 24 h •0.32 mmol/kg (9.9 mg/kg) σε 12 h επανάληψη κάθε 12 h έως P>2 mg/dl •0.64 mmol/kg (19.8 mg/kg) σε 8 –12 h. <ul style="list-style-type: none"> •Av P 1.0 –1.7 mg/dl: 0.4 mmol/kg (12.4 mg/kg) σε 6 h, max 40 mmol (1238 mg). •Av P <1 mg/dl: 0.5 mmol/kg (15.5 mg/kg) σε 6 h, max 50 mmol (1548 mg) 	Ανά δωρο: ασβέστιο, φώσφορος, κάλιο, Mg, κρεατινίνη. ΗΚΓ
po phosphate salts	30 – 40 mg/kg την ημέρα σε 4-5 δόσεις	ασβέστιο, φώσφορος, κάλιο, Mg, κρεατινίνη ανά 12–24 h
Refeeding syndrome	0.5– 0.8 mmol/kg per day (15–25 mg/kg per day) in iv fluids	ασβέστιο, φώσφορος, κάλιο, Mg, κρεατινίνη ανά 12–24 h
Χρόνια υποφωσφαταιμία (ιδίως σε φωσφατουρικά σύνδρομα)		
Phosphate salts	0 – 40 mg/kg την ημέρα σε 4 δόσεις	ασβέστιο, φώσφορος, κάλιο, κρεατινίνη ανά μήνα έως να σταθεροποιηθούν οι τιμές, μετά ανά 3 μήνες μαζί με ALP, PTH ανά 6 -12 μήνες. Υπερηχογράφημα νεφρών ανά 1–2 έτη

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

	9/5	10/5	11/5	12/5	13/5	14/5	15/5	16/5	29/5		10/7	28/8	13/11
Ca (mg/dl)	10,2	10	9,3	9,1	9	8,9	9,4	9,6	9,6		9,6	9,5	9,5
Ph (mg/dl)	0,8	0,4	0,8	1,6	3,3	6,4	4,6	3,2	4,1		4,1	3,8	4,3
PTH (pg/ml)	<3	<3						15			14	26	27
Ca-U (mg/24h)	366								60		50,8		54
Ph-U (mg/24h)	-							22,3	45,1		688		415
Cr-U (mg/24h)	655							400	45,6				625
		iv Glucophos											
			po Phosphate										
TRP (82-95%)								99%	98%				89.2%

Συμπεράσματα

- Η υποφωσφαταιμία είναι ασυνήθης σε εξωτερικούς ασθενείς και η βαρεια υποφωσφαταιμία εξαιρετικά σπάνια, σχετίζεται όμως με σημαντική νοσηρότητα
- Λόγω των μη ειδικών σημείων και συμπτωμάτων η διάγνωσή της μπορεί να παραβλεφθεί καθώς η μέτρηση του φωσφόρου δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας
- Η βαθμιαία προσέγγιση αρχίζει από τη διάκριση μεταξύ νεφρικής ή όχι απώλειας φωσφόρου.
- Το ιστορικό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διαφορικής διάγνωσης με έμφαση στη λήψη φαρμάκων, ακόμη και μακροχρόνια.
- Οξέως και σε βαριές περιπτώσεις χρειάζεται αναπλήρωση φωσφόρου όμως η οριστική θεραπεία βασίζεται στην αντιμετώπιση του αιτίου.