

Hypofosfatemická osteomalacie

P. HORÁK¹, M. TICHÝ², J. ZADRAŽIL¹

¹III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, ²Katedra patologické anatomie LF UP Olomouc

SOUHRN

Horák P., Tichý M., Zadražil J.: **Hypofosfatemická osteomalacie**

Autoři prezentují neobvyklý případ získané formy hypofosfatemické osteomalacie u čtyřicetileté ženy vyšetřené pro bolesti kyčelních kloubů, kotníků a páteře. V biochemických nálezech byla nápadná výrazná hypofosfatémie (0,47 mmol/l) a elevace kostního enzymu alkalické fosfatázy (3,23 μ kat/l). Diagnóza byla potvrzena i kostní histomorfometrií. Léčba pomocí hydrogenfosforečnanu draselného, substituce vápníku a podání vitamínu D3 přinesla výrazné zlepšení klinických symptomů i laboratorního nálezu. Je diskutována diferenciální diagnostika hypofosfatémie a otázky patogenese hereditárních i získaných forem hypofosfatemické osteomalacie.

Klíčová slova: hypofosfatémie – osteomalacie

SUMMARY

Horák P., Tichý M., Zadražil J.: **Hypophosphatemic osteomalacia**

An uncommon case of the acquired form of hypophosphatemic osteomalacia in forty years old lady with hip, ankle and spine pain is presented. The biochemical examination revealed severe hypophosphatemia (0,47 mmol/l) and elevation of the bone specific alkaline phosphatase (3,23 μ mol/l). The diagnosis was confirmed by the bone histomorphometry. The therapy with potassium hydrogen phosphate, substitution of calcium and administration of vitamin D3 brought the significant improvement of clinical symptoms and laboratory findings. Authors discuss the differential diagnosis of hypophosphatemia and the pathogenesis of hereditary and acquired forms of hypophosphatemic osteomalacia.

Key words: hypophosphatemia, – osteomalacia

Osteologický bulletin 2006;11(1):24–27

Adresa: Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, tel.: 420 585 853 374, fax: 585 852 526, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 21. 2. 2006

Přijato k tisku: 30. 3. 2006

Úvod

Osteomalacie patří mezi časté metabolické choroby skeletu. Její klasikou klinickou manifestací jsou chronické kostní bolesti. Diferenciální diagnóza tohoto stavu je velmi široká. Následující kazuistické sdělení popisuje jednu z méně obvyklých forem osteomalacie.

Popis případu

Čtyřicetiletá žena pracující jako zdravotní sestra přišla do revmatologicko-osteologické ambulance pro 8 měsíců trvající bolesti kyčelních kloubů, kotníků a páteře. Před pěti měsíci již byla vyšetřena pro stejné potíže revmatologem, který vyslovil podezření na reaktivní artritidu. Léčba nesteroidními antirevmatiky však nepřinesla větší efekt. Stěžovala si stále na přetrvávající bolesti kloubů a kostí, které ji výrazně omezovaly zejména při práci. V předchorobí byla zdravá, v roce 2001 podstoupila cholecystektomii pro přítomnost žlučových konkrementů. Současné potíže se objevily asi dva roky po operaci žlučníku. Otec i matka nemocné jakož i její dvě děti jsou zdraví. Při vyšetření nemocné byla patrná nadváha (hmotnost 80 kg, výška 174 cm, BMI 26,4), dále nápadně kolébavá chůze a nález výrazně pohmatově citlivých žeberních chrupavek. Ostatní fyzikální nálezy nevykazovaly podstatné odchylky od fyziologických norem. Byly provedeny standardní laboratorní testy s nálezem opakovaně nízké hladiny fosforu pohybující se mezi 0,47–0,51 mmol/l (norma 0,80–1,6 mmol/l) a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy 5,55 μ kat/l (norma 0,0–2,5 μ kat/l) se zastoupením kostní frakce 3,23 μ kat/l a jaterní 2,2 μ kat/l. Hladiny vápníku stejně jako sérové hladiny urey, kreatininu, sodíku, chloridů, kyseliny močové, glykémie, alanin aminotransferázy, aspartát aminotransferázy, gamma-glutamyltransferázy, laktát dehydrogenázy, CRP, cholesterolu, triglyceridů, aPTT, INR, parathormonu či pa-

rametrů krevního obrazu a acidobazické rovnováhy byly opakovaně v mezích laboratorních norem. Biochemické vyšetření moči a močového sedimentu nevykazovalo významnou patologii. 1,25 OH vitamin D vykazoval hodnoty 19,1 ng/l, tedy při dolní hranici fyziologické normy (18,7–47,7 ng/l). Nebyly nalezeny klinické ani laboratorní známky malabsorpce (zbytky ve stolici, albumin, celková bílkovina, protilátky proti transglutamináze, gliadinu a endomyzium byly v mezích normy). Vyšetření odpadů moči za 24 hodin prokázalo ztráty fosforu 35 mmol/24 hodin s exkreční frakcí fosfátů 50 % (norma do 20 %). Odpady vápníku nepřekročily fyziologické normy. Radiografické vyšetření neprokázalo strukturální změny hodnoceného skeletu. Ultrazvukové vyšetření jater, žlučových cest, ledvin, slinivky a sleziny přineslo normální nález. Kostní denzita v oblasti L páteře, proximálního femuru a předloktí byla normální až nadprůměrná (BMD L1–4 1,344 g/cm², T skóre 1,4, proximální femuru BMD 1,058 g/cm², T skóre 0,6 SD, radius BMD 0,861, T skóre 2,9 SD, Lunar Prodigy, verze 9,30). Pro vyloučení obstrukce ve žlučových cestách bylo indikováno provedení ERCP s nálezem normální šíře žlučových cest, ze kterých však byl odstraněn drobný konkrement. Vzhledem k diagnostické nejasnosti případu byla provedena kostní trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní. Neodvápňené vzorky byly zpracovány zvyklým postupem, bylo provedeno barvení hematoxylin-eozinem, Goldnerovo a Kossovo barvení. Kostní histomorfometrie vykazovala relativní objem kostního trámce 14,9 % (norma 18–22 % vztaženo k měřenému poli), relativní objem osteoidu 5,1 % (norma 0,7–4,0 % vztaženo k měřenému poli), frakční objem osteoidu 31,1 % (norma 2–15 % vztaženo k objemu kostního trámce) a relativní povrch trámce krytý osteoidem byl 32,3 % (norma 7–18 %) při střední tloušťce trámce 148,4 μ m (norma 132–217 μ m) a střední tloušťce osteoidu 51 μ m (norma 1,3–7,9 μ m). Uvedené parametry svědčily jednoznačně pro

zvýšené zastoupení neosifikovaného osteoidu ve vzorcích a histologicky tak potvrzovaly klinické podezření na osteomalacii (obr. 1).

Na základě uvedených nálezů byla stanovena diagnóza získané formy hypofosfatemické osteomalacie při vyšších renálních ztrátách fosfátu nejasné příčiny. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována možnost hereditární, biliární a zejména onkogenní etiologie hypofosfatémie. Nebyl však přítomen familiární výskyt hypofosfatémie a rovněž klinický obraz neodpovídal dědičným poruchám metabolismu fosforu spojeným většinou s manifestací v raném dětství a s výraznými poruchami růstu. Pooperační nález na žlučových cestách při ERCP nesvědčil po klinicky relevantní obstrukci a nádorové onemocnění nebylo nalezeno za použití běžných screeningových metod (mamografie, gynekologické vyšetření s ultrazvukovým vyšetřením malé pánve, radiografie hrudníku, abdominální ultrazvukové vyšetření, ultrazvukové vyšetření štítné žlázy, gastrokopie, stolice na okultní krvácení, onkomarkery CEA, α -fetoprotein, CA19-9, CYFRA, CA125, thymidinkináza, β 2 mikroglobulin).

Aplikovaná léčba a její výsledky

Při substituci hydrogenufosforečnanu draselného (dávka byla titrována dle laboratorních hodnot fosfatemie a dle klinické odezvy na 3 000 mg/den), vápníku (1 000 mg/den) a kalcitriolu (0,5 μ g/denně) došlo k rychlému ústupu bolestí a svalů, zlepšila se svalová síla a ustoupila únava. V laboratorních nálezech byl patrný vzestup hladiny fosforu k hodnotám 0,8 mmol/l a pokles celkové alkalické fosfatázy, jakož i jejího kostního izoenzymu. Po dvou měsících léčby se pacientka cítila dobře a vracela se do svého zaměstnání. Začala však rovněž znovu sportovat a při pádu při lyžování si způsobila zlomeninu pravého femuru, která byla léčena osteosyntézou. Jednalo se o zlomeninu adekvátní úrazovému mechanismu. Hojení probíhalo bez větších komplikací a bez trvalých následků. Po dalších čtyřech měsících se vrátila do práce.

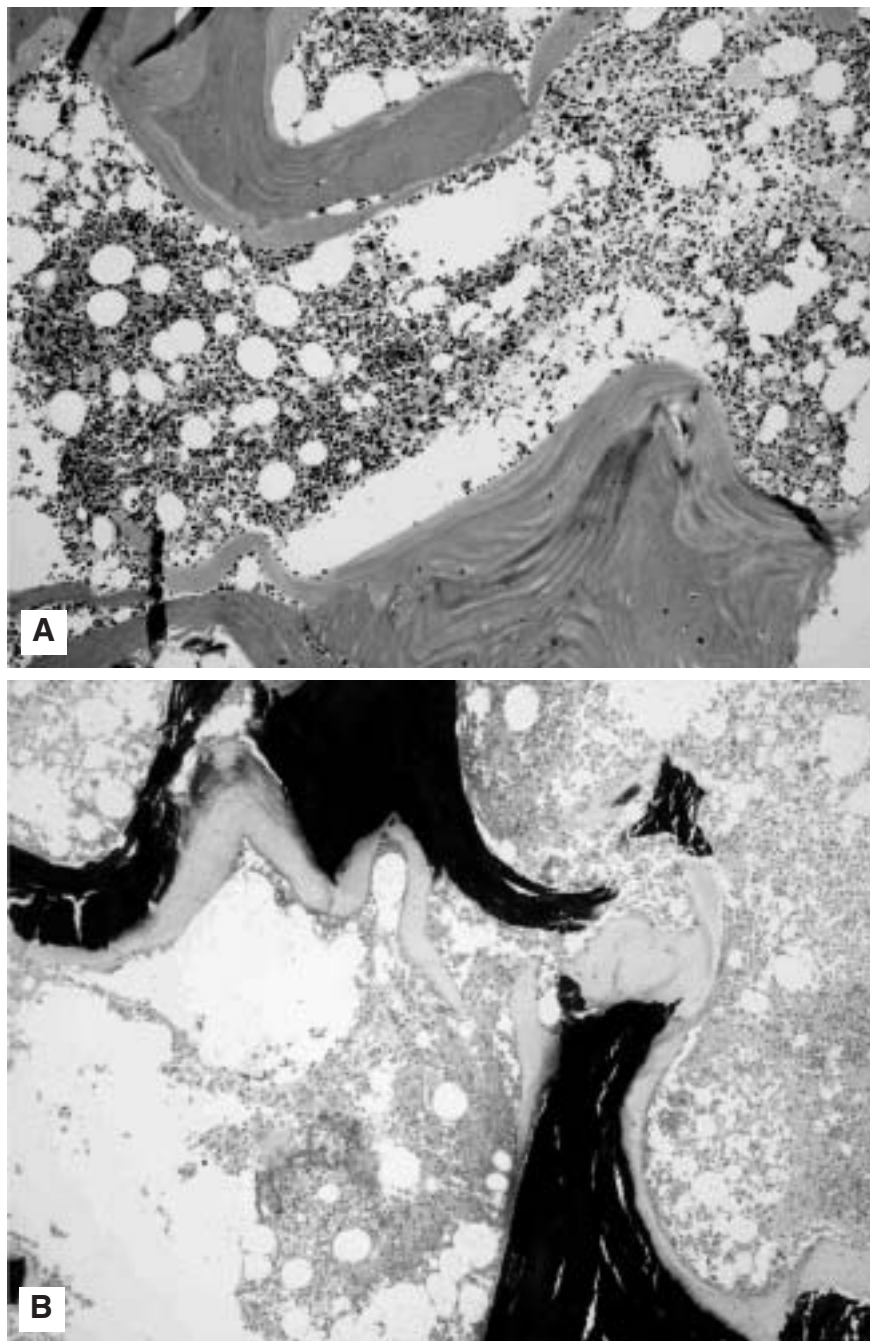
Diskuze

Fosfor je hojně zastoupený intercelulární anion, v lidském těle se ho vyskytuje cca 700 g. Z tohoto množství je 90 % uloženo v kostech, 9 % ve svaích a 1 % se nachází v krevní plazmě. Denní příjem fosforu se pohybuje v rozmezí 800–16 000 mg [1]. Vstřebávání, které je výrazně závislé na sérové hladině vitamínu D, probíhá v duodenu a jejunu. Primární moč obsahuje až 7 g fosforu, 70 % je však reabsorbováno prostřednictvím nejméně tří aktivních Na-PO₄ kontransportérů (Npt1, Npt2, Npt3) [2].

Hypofosfatémie (nižší sérová koncentrace fosforu) je všeobecně širším pojmem než

Obr. 1

Histomorfometrické vyšetření trepanobiopsického vzorku kosti čtyřicetileté ženy s kostními bolestmi a s výraznou hypofosfatémií prokázalo normální síť trabekul s výrazným zmnožením osteoidu na povrchu a s přítomností ložiskovité demineralizace perivaskulárně. Hemopoéza byla proporcionální. Histomorfometrické vyšetření svědčilo pro osteomalacii. A – Goldnerovo, B – Kossovo barvení



deplece fosforu, jelikož zahrnuje také stavy, které jsou spojeny s přesunem fosfátů z extracelulárního od intracelulárního kompartmentu (často například vlivem infuze glukózy či respirační alkalózy), přičemž celkové množství fosforu v organismu je normální či dokonce zvýšené. Hypofosfatémie spojená se skutečnou deplecí fosforu

má za následek významnou orgánovou dysfunkci. Negativním způsobem ovlivňuje hemopoézu (dysfunkce erytrocytů, leukocytů i destiček, hemolýza), vede k poruchám centrálního a periferního nervového systému (bolesti hlavy, slabost, parestázie, zmatenost, křeče až kóma). Hypofosfatémie rovněž snižuje glomerulární filtraci a nega-

tivně ovlivňuje ledvinné transportní mechanismy (hyperkalcie, bikarbonaturie, metabolická acidóza) a ledvinný metabolismus vitamínu D. Nízká hladina fosforu vede také k myopatiím, svalovým bolestem a v těžkých případech až k rabdomyolýze. Postižení myokardu se projevuje poklesem jeho kontraktility, srdečního výdeje a může být doprovázeno hypotenzí a arytmiemi. Nízká koncentrace fosforu způsobuje vznik křivice či osteomalacie [3].

Identifikace mechanismu vzniku hypofosfatémie stejně jako její diferenciální diagnostika jsou poměrně složité. Rozhodující význam má anamnéza, biochemická analýza močové exkrece fosforu, zjištění sérových koncentrací vápníku, vitamínu D či parathormonu a určení parametrů acidobazické rovnováhy (*tabulka 1*) [1].

Osteolog se setká s hypofosfatémií zejména v souvislosti s osteomalácií či křivicí. Existují hereditární a získané formy hypofosfatemické křivice či osteomalacie, které představují cenný model patogeneze hypofosfatémie. Nejčastější (1 z 20 000 osob) hereditární formou je hypofosfatemická křivice, vázaná na chromozom X (XLH- X linked hypophosphatemia), popsaná poprvé v roce 1937 Albrightem [4]. Je charakterizovaná růstovou retardací, rachitidou či osteomalácií, hypofosfatémií, renálními poruchami reabsorpce primárně filtrovaného fosforu a poruchami metabolismu vitamínu D [5,6]. Gen odpovědný za rozvoj XLH byl

identifikován prostřednictvím sekvenčního klonování a označen jako PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [7]. Na myších kmenech, označovaných jako *Hyp* a *Gy*, které slouží jako modely lidské nemoci, byly v oblasti tohoto genu detekovány rozsáhlé delece [8,9]. Na základě dosavadního výzkumu se předpokládá, že produkty genu PHEX exprimované v kostech mohou aktivovat či inaktivovat autokrinní či parakrinní faktory hrající roli v diferenciaci osteoblastů a mineralizaci. Tím pádem by ztráta funkce PHEX vedla k abnormálnímu kostnímu fenotypu [10]. Navíc PHEX produkty mohou inaktivovat cirkulující faktory inhibující reabsorpci fosforu modulací Npt1 a Npt2 či dalších Na/P kotransportérů v ledvině, což se zřejmě podílí na renálních ztrátách fosforu. Vztah mutace genu pro PHEX a exprese FGF23 (fibroblast growth factor 23) není zcela vyjasněn. FGF23 je považován za dlouho hledaný, zřejmě však ne jediný, hormon fosfatonin s vysokou přirozenou fosfaturickou aktivitou produkovaný řadou tkání [11]. Předpokládá se, že tento fosfatonin je inaktivován PHEX genem kódovanou proteázou [12], což v případě zmiňované inaktivační mutace PHEX vede k výraznému zvýšení hladin FG23 a k hyperfosfaturii [13].

Autosomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR) je dalším hereditárním onemocněním klinicky podobným XLH

Tabulka 1
Diferenciální diagnostika stavů spojených s hypofosfatémií [upraveno dle O. Schücka – 1]

U _P > 32 mmol/24h	sérová koncentrace Ca zvýšená	primární hyperparatyreóza
	sérová koncentrace Ca snižená či normální	renální ztráty renální tubulární syndromy transplantace ledvin poruchy metabolismu vitamínu -vit. D deficit -křivice vázaná na X chromozom -vitamin D dependentní osteomalacie -autosomálně dominantní hypofosfatemická osteomalacie -onkogení osteomalacie abusus alkoholu metabolická či respirační acidóza respirační alkalóza léky (diuretika, glukokortikoidy, bikarbonáty, calcitonin) popáleniny malabsorpce
U _P < 32 mmol/24h	nedostatečný příjem P, nedostatečná střevní resorpce	malabsorpční syndrom abusus antacid deficit vitamínu D malabsorpce hladovění alkoholismus
	změna distribuce P	zvýšení anabolických procesů respirační alkalóza hypotermie popáleniny chronický alkoholismus při náhlé abstinenci otrava salicyláty vliv glukózy, fruktózy, insulinu blastická krize u leukémie akutní dna

[14,15]. ADHR je vzácnější poruchou než XLH, přenáší se v mužské linii, a má nižší penetranci s různým věkem nástupu choroby. ADHR je geneticky charakterizovaná aktivační mutací genu pro FGF23, která zabraňuje jeho štěpení [16,17]. FGF23 stejně jako u XLH se zde vyskytuje ve vysokých sérových koncentracích.

Mezi další dvě vzácné genetické poruchy spojené s hypofosfatémií patří defekt genu pro kotransportér Npt2 a kraniofaciální dysplazie s hypofosfatémií (CFDH). CFDH charakterizuje mutace genu pro FGF receptor 1 a klinicky se projevuje trpasličím vzrůstem, brachydaktylií a kraniofaciálními deformacemi [7,18].

Získanou hypofosfatémií, které se svým biochemickým profilem podobají hereditárním syndromům je tumory indukovaná osteomalacie (TIO) [19,20]. TIO je způsobena tumory, které produkují fosfatoniny (zejména FGF 23), které inhibují zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižují syntézu calcitriolu [21,22,23]. Tato získaná hypofosfatémie poškozuje kostní mineralizaci a způsobuje křivici či osteomalacii. Tumory u nemocných s TIO jsou ve většině případů benigního charakteru a mesenchymálního původu (fibromy, hemangiopericytomy), nicméně tento paraneoplastický syndrom byl popsán i u dalších nádorů včetně mnohočetného myelomu [24]. Klinické projevy TIO zahrnují bolesti kostí, fraktury, únavnost a výraznou proximální svalovou slabost. Pokud je nádor nalezen a je-li chirurgicky odstraněn, ve valné většině případů dojde k úpravě hypofosfatémie.

Léčba hypofosfatemické osteomalacie spočívá v identifikaci a případném vyloučení vyvolávacích faktorů v případě získaných poruch, v případě TIO pak v operačním odstranění tumoru. Úpravy hypofosfatémie lze dosáhnout perorálním či parenterálním podáváním preparátů s fosforem (fosforečnan sodný, fosforečnan draselný). Choroba dobře odpovídá na podání fosforu v kombinaci s 1,25 (OH) D (calcitriol). Léčba hereditárních forem hypofosfatemických syndromů spočívá v náhradě fosforu a podání vysokých dávek vitamínu D3 [25,26]

Nemocná prezentovaná v této kazuistice představuje diagnostické „enigma“. Věkem a klinickou konstelací nálezů rozhodně nezapadá do kategorie hereditárních hypofosfatémií, které jsou charakterizované manifestací v dětském věku spojenou s těžkou poruchou růstu. Výrazná hypofosfatémie je u ní doprovázená hladinou 1,25 OH vitamínu D na dolní hranici normy, což svědčí pro poruchu zpětnovazebního mechanismu (zvýšení hladiny calcitriolu je základní kompenzační mechanismus při hypofosfatémii), který je popisován v rámci zvýšené aktivity FGF23 [11,23]. Symptomy nemocné připomínají tumory indukovanou osteomalacii, avšak u nemocné nebyla zjištěna neoplazie, která by mohla být odpovědná za přítomnost uvedené klinické symptomatologie. Lze připustit vliv celkové anestezie a operační zátěže na manifestaci tubulární poruchy vedoucí k ztrátám fosforu a k hypofosfatémii, zřejmě se tak však děje na terénu geneticky či jinak disponovaném. Nemocná je dispenzarizovaná a vývoji jejího stavu je věnována pozornost. Prakticky důležitou informací je nález normální kostní denzity, který sám o sobě osteomalacii nevylučuje.

Autoři chtěli touto kazuistikou poukázat na fakt, že hypofosfatemická osteomalacie se vyskytuje i u dospělých jedinců a je na ni třeba v diferenciálně -diagnostické rozbaze pomyšlet.

Literatura

- Schück O. Poruchy metabolismu fosforu. In: Schück O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Praha, Grada Publishing, s.r.o., 2000:197–205.
- Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, et al. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Molecular Med* 2004; 8:191–200.
- Hruska KA, Connolly J. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. In: ASBMR. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3rd Ed., Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996:238–45.
- Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937;54:529.
- Rasmussen H, Tenenhouse HS. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York, McGraw Hill, 1995:3717–45.
- Tenenhouse HS. X-linked hypophosphatemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:333–41.
- HYP Consortium. A gene (PEX) with homology to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130–36.
- Beck L, Soumounou Y, Martel J, et al. *Pex/PEX* tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the *Pex* gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest* 1997;99:1200–09.
- Biber J. Emerging roles of transporter-PDZ complexes in renal proximal tubular reabsorption. *Pflugers Arch. Eur J Physiol* 2001;443:3–5.
- Tenenhouse HS, Sabagh Z. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflugers Arch. Eur J Physiol* 2002; 444:317–26.
- Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
- Liu S, Guo R, Simpson LG, et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003;278:37419–26.
- Rowe PS. The wrinkled pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:264–81.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:674–81.
- Cho HY, Lee BH, Kang JH, et al. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005;58:329–33.
- White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60:2079–86.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–48.
- Evans WE, Ichikawa S, Davis SI, Econs MJ. A missense mutation in *FGFR1* causes a novel syndrome: Craniofacial dysplasia with hypophosphatemia (CFDH). *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 1):4.
- Drezner MK, Lobaugh LK. The pathogenesis and treatment of tumor-induced osteomalacia. In: Normal AW, Shalter K, Herath D, Grigoleit HG, (eds.). Vitamin D: Chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism. Berlin, Walter de Gruyter, 1982:945–54.
- Agus ZS. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Kidney Int* 1983;24: 113–23.
- Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994;330:1645–49.
- Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, et al. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1628–34.
- Jonsson KB, Mannstadt M, Miyauchi A, et al. Extracts from tumors causing oncogenic osteomalacia inhibit phosphate uptake in opossum kidney cells. *J Endocrinol* 2001;169:612–20.
- Narvaez J, Domingo-Domenech E, Narvaez JA, et al. Acquired hypophosphatemic osteomalacia associated with multiple myeloma. *Joint Bone Spine* 2005; 72:424–26.
- Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Medicine* 2005;118:1094–101.
- Subramanian R, Khardori R. Severe Hypophosphatemia: Pathophysiologic implications, clinical presentations and treatment. *Medicine* 2000;79:1–8.