

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Poruchy fosfokalciového metabolismu

Phospho-calcium metabolism disorders

Milan Bayer

Klinika dětí a dorostu,
3. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova a FN
Královské Vinohrady, Praha

SOUHRN**Bayer M. Poruchy fosfokalciového metabolismu**

Vápník a fosfor jsou důležitými minerály, na jejichž metabolismu a homeostáze se v organismu podílí celá řada hormonů a orgánů, zejména skelet, příštítná tělíska, gastrointestinální trakt a ledviny. Poruchy fosfokalciového metabolismu mohou být spojeny s nefyziologickými koncentracemi těchto minerálů v séru, patologickými ději v kostní tkáni a poruchami hlavních regulačních systémů, hlavně příštítných tělísek, ledvin a gastrointestinálního traktu.

Klíčová slova: vápník, fosfor, hyperkalcemie, hypokalcemie, hyperfosfatemie, hypofosfatemie, terapie

SUMMARY**Bayer M. Phospho-calcium metabolism disorders**

Calcium and phosphorus are important minerals whose metabolism and homeostasis in the body involve many hormones and organs, especially the skeleton, parathyroid glands, digestive tract and kidneys. Disturbances in phospho-calcium metabolism may be associated with non-physiological serum concentrations of these minerals, pathological processes in bone tissue, and disturbances in major regulatory systems, particularly the parathyroid glands, kidneys, and gastrointestinal tract.

Key words: calcium, phosphorus, hypercalcemia, hypocalcemia, hyperphosphatemia, hypophosphatemia, treatment

Korespondující autor:

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
milan.bayer@fnkv.cz

ÚVOD

Hlavní zásobárnou vápníku a částečně i fosforu v organismu je skelet. V kostech a zubech je uloženo 99 % tělesného vápníku a 85 % fosforu. Obsah kalcia je ve skeletu řízen regulačními vlivy gastrointestinálního traktu (GIT) a ledvin, v kostní hmotě samotné pak aktivitou osteoblastů a osteoklastů. Vápník se dostává do skeletu po vstřebání součástí potravy ve střevě. Nevstřebané kalcium (a malé množství secernované do střevního lumen) se vylučuje stolicí. Vápník je z extracelulární tekutiny také filtrován ledvinami, ale až 98 % se ho v renálních tubulech reabsorbuje zpět. Během gravidity dochází k aktivnímu transportu kalcia z mateřského organismu placentou proti koncentračnímu gradientu směrem k plodu. Významné množství vápníku se po narození dostává dítěti cestou mateřského mléka během laktace.

Hlavní děje při řízení metabolismu kalcia, fosforu (a částečně také magnezia) jsou výsledkem interakce čtyř hormonů – parathormonu (PTH), vitaminu D, růstového faktoru

fibroblastů 23 (FGF23), v menší míře kalcitoninu – a tří cílových orgánů: kostí, ledvin a GIT. Poruchy fosfokalciového metabolismu jsou lépe pochopitelné při znalosti fyziologických závislostí.

METABOLISMUS KALCIA A FOSFORU**Buněčný metabolismus kalcia a fosforu**

Presuny vápníku a fosforu mezi buňkami a extracelulární tekutinou se dějí transportem transcelulárním (většinou aktivní, membránové pumpy, transportní proteiny) nebo paracelulárním (většinou pasivní, koncentrační gradienty). Může také jít o kotransport nebo výměnu s jinými ionty. Výše uvedené hormony modulují tyto děje svým vlivem na membránové struktury a transportní proteiny. Například vitamin D ve střevě stimuluje syntézu kalbindinu podporuje

vstup kalcia do enterocytů. V tubulech ledvin jsou zase klíčovými regulátory pro transport vápníku a fosforu PTH a FGF23.⁽¹⁾ Ve skeletu ovlivňuje buněčný transport kalcia a fosfátů PTH a kalcitonin, vitamin D poskytuje pro kostní hmotu vhodné koncentrace těchto minerálů svým působením na GIT a ledviny.

Metabolismus vápníku

Koncentrace kalcia (hlavně jeho ionizované složky) v séru a extracelulárně je velmi přísně udržována v úzkém fyziologickém rozmezí. Ionizováno je asi 50 % vápníku v séru, zbytek je vázán na albumin nebo v komplexech. Jeho homeostáza závisí na střevní absorpci, kostním obratu a reabsorpci v ledvinách. Tyto děje reguluje PTH (přes PTH receptor), aktivní vitamin D (1,25-dihydroxycholecalciferol, kalcitriol, cestou receptoru pro vitamin D) a ionizovaný vápník v séru vlivem na kalcium-sensing receptor (CaSR).⁽²⁾ Stejně tak působí intracelulární kalcium, jež slouží jako druhý posel v mnoha signálních drahách. Mezi nejdůležitější biologické funkce vápníku patří přenos nervosvalového signálu, účast na koagulační kaskádě, funkce v integritě membrán a cytoskeletu, mineralizace hydroxyapatitu. Účinkuje také coby kofaktor řady enzymů.

Pro rostoucí dětský organismus je nezbytný dostatečný příjem kalcia, kolem 500 mg v předškolním věku až po 1500 mg při pubertálním růstovém spurtu. Výhodným zdrojem je zejména mléko a mléčné výrobky. Nejlépe se vápník vstřebává v duodenu, u novorozence pasivně podle koncentračního gradientu, posléze již převážně na vitaminu D závislým aktivním transportem.

Metabolismus fosforu

Fosfor je v organismu více rozšířen než vápník, ve skeletu ve formě hydroxyapatitu, extraskeletálně je ho umístěno asi 15 % jako fosfoproteiny, fosfolipidy a nukleové kyseliny. Je nezbytný pro energetický metabolismus, ovlivňuje enzymatické reakce a funkce proteinů (například přenos kyslíku hemoglobinem). Uplatňuje se i v signálních dějích.⁽³⁾ Jeho regulace není tak přesná jako u vápníku a v důsledku složení stravy dochází během dne k větším výkyvům. Je obsažen ve většině potravin, z nichž se vstřebává asi ze 70 %. Nejdůležitějšími zdroji jsou mléčné výrobky, obiloviny a maso. Absorpce probíhá v tenkém střevě s využitím na vápníku závislých i nezávislých mechanismů, které mohou být pasivní nebo aktivní. Až dvě třetiny fosforu se z potravy vstřebávají primárně difúzním procesem, který je jen zčásti satureovatelný. Vliv zde mají i kalcotropní hormony, pozitivně působí zejména vitamin D. Koncentrace fosfátů v séru je regulována reabsorpcí v tubulech ledvin (převážně v proximálním tubulu). Důležitým regulátorem renální tubulární reabsorpce fosfátů (a tedy i fosfatemie) je FGF23, tvořený osteocyty a osteoblasty.⁽¹⁾

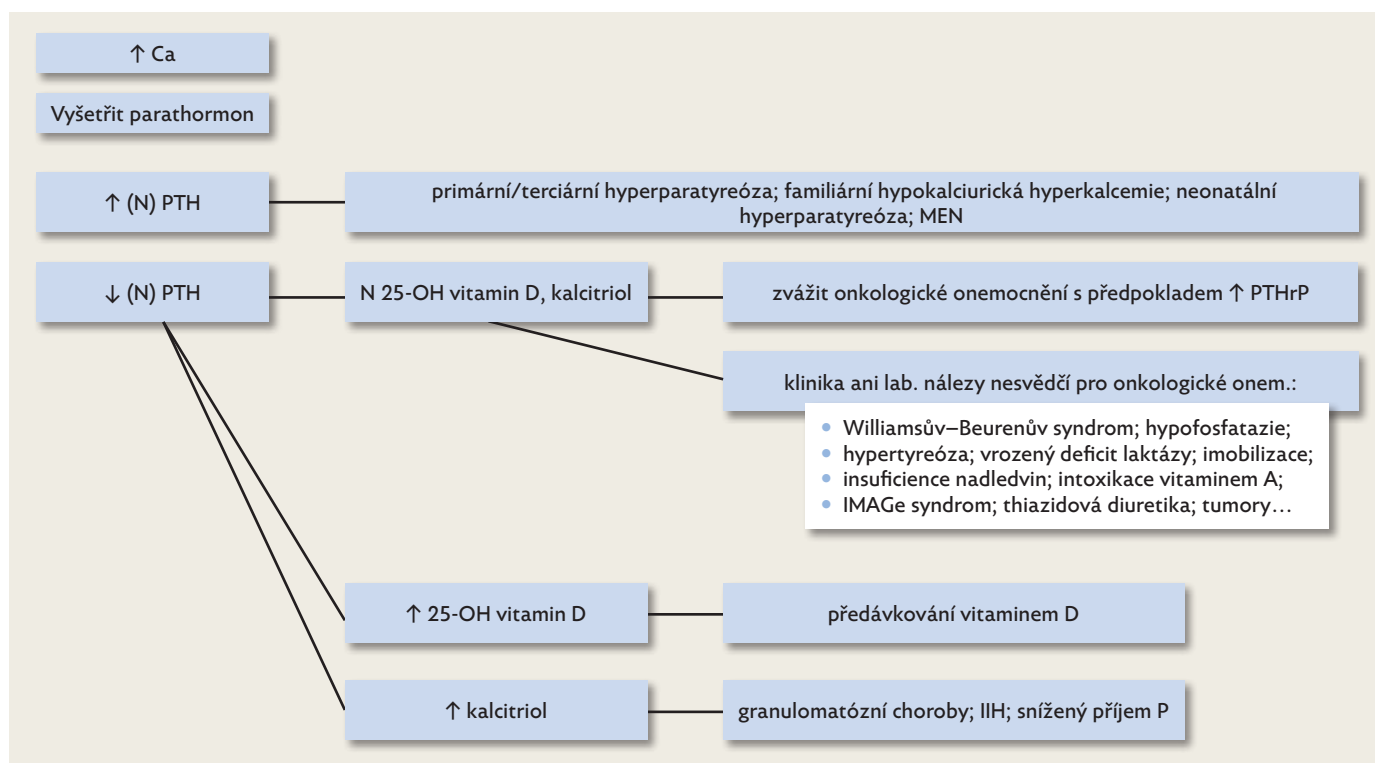
SKELETÁLNÍ METABOLISMUS

Kostní hmota je zásobárnou minerálů, hlavně vápníku, ale také fosforu a hořčíku. Minerály mohou být z kostí uvolněny podle potřeby, bez ohledu na případnou ztrátu strukturní integrity kostní hmoty. Zvláště trámčitá kost je díky rozsáhlému povrchu metabolicky velmi aktivní a může být zdrojem řady cytokinů a růstových faktorů, jež se uplatňují lokálně i systémově. Hlavní minerální složkou kosti jsou krystaly hydroxyapatitu, organickou část zastupuje zejména kolagen prvního typu. Organické složky jsou produkovány osteoblasty (původem z mezenchymu), které se postupně do novotvořené kosti zabudují a stanou se osteocyty, vzájemně velmi intenzivně komunikujícími svými výběžky. Mineralizace nové kosti probíhá při optimální lokální koncentraci všech složek. Kostní hmota podléhá po celý život obnově (remodelaci), v období růstu organismu probíhá i nárůst kosti nové (modelace). Resorpci kosti zajišťují osteoklasty, pocházející z prekursorů buněk hematopoetické kostní dřene. Na skeletální metabolismus, tedy i homeostázu kalcia, mají vliv i další hormony: resorpci kosti snižují estrogeny; glukokortikoidy a hormony tyreoidy ji zvyšují; formaci kosti zvyšuje růstový hormon, androgeny, inzulin; snižují ji glukokortikoidy.

Parathormon

Hlavním regulačním signálem pro sekreci PTH je klesající sérová koncentrace kalcia. Je nutné si však uvědomit, že déle trvající deplece hořčíku může biosyntézu a sekreci PTH inhibovat. Současně zeslabuje jeho biologický účinek interferencí s jeho signální transdukcí. Proto by měl být s terapií hypokalcemie přednostně upraven případný deficit magnezia. Organismus detekuje koncentraci extracelulárního ionizovaného vápníku prostřednictvím receptoru na buněčném povrchu – CaSR. Tentýž receptor zprostředkovává reakci na kalcemii na C buňkách štítné žlázy (sekrece kalcitoninu) v distálním nefronu ledvin, v placentě, v mozku i GIT. Aktivační nebo inaktivační mutace CaSR jsou příčinou vrozených stavů spojených s různě dědičnou hypo- nebo hyperkalcemií.^(4,5) Sekreci PTH také může tlumit FGF23 po vazbě na příslušný FGF receptor za spolupůsobení koreceptoru α -klotho.⁽⁶⁾ Biosyntézu PTH naopak stimuluje vzestup fosfatemie, PTH má v cirkulaci velmi krátký poločas rozpadu, asi pět minut. Hlavně v játrech, ale také v ledvinách je metabolizován na amino- a karboxyterminální fragmenty, odstraňované glomerulární filtrací.⁽⁷⁾

PTH reguluje kalcemii a fosfatemii kombinovaným účinkem na kost, střevo a ledviny. Vysoká hladina PTH zvyšuje osteoklastickou resorpci zejména kortikální kostní hmoty. Nízké dávky podávané opakovaně však zvyšují osteoblastickou formaci. Přímý vliv PTH na střevní absorpci kalcia či fosfátů je slabý. Nicméně jeho stimulace renální produkce kalcitriolu následně vede ke zvýšené absorpci střevem u obou minerálů. V ledvinách PTH zvyšuje zpětnou absorpci vápníku v distálním tubulu a potlačuje absorpci fosfátů v proximálním tubulu. Své účinky PTH uplatňuje cestou receptoru společného i pro parathormonu podobný



Obr. 1: Přístup k hyperkalcemii

↑ – zvýšeno; ↓ – sníženo; N – v normě; MEN – mnohočetná endokrinní neoplazie; PTHrP – parathormonu podobný protein; IMaGe – fetální růstová retardace, metafyzární dysplazie, adrenální hypoplazie, anomálie genitálu; IIH – idiopatická infantilní hyperkalcemie; P – fosfor

protein (PTHrP). Zřejmě však pro PTH a PTHrP zvlášť existují ještě další, nezaměnitelné receptory.⁽⁸⁾

Parathormonu podobný protein (PTHrP)

Je nezbytný pro normální vývoj coby regulátor proliferace chondrocytů a zejména lokálního transportu vápníku. Je tvořen řadou fetálních tkání, ale s postupem vývoje plodu jeho tvorba klesá. Znovu se však objevuje při některých maligních tumorech. Pak má systémové účinky a může stimulaci osteoklastů způsobit závažnou hyperkalcemii.

Vitamin D

Jde o hormon převážně tvořený v kůži ze 7-dehydrocholesterolu vlivem UV záření typu B. Vzniklý cholekalciferol (vitamin D₃) potřebuje hydroxylaci na pozici 25 (v játrech) a 1 (v ledvinách) k finální formě aktivního 1,25-dihydroxycholekaliferolu – kalcitriolu. Dietou se kromě vitaminu D₃ (živočišného původu) může do organismu dostat i ergokaliferol (vitamin D₂, rostlinného původu), jehož metabolismus je dále tentýž, účinnost však nižší.⁽⁹⁾ 25-hydroxyvitamin D, kalcidiol, je hlavní zásobní formou vitaminu D v tukové tkáni a ukazatelem saturace organismu. Optimální plazmatická koncentrace kalcidiolu byla udávána nad 75 nmol/l,⁽¹⁰⁾ nicméně hodnoty nad 50 nmol/l se zdají být dostačující. Vitamin D zvyšuje absorpci kalcia střevní sliznicí, zejména v jejunu a ileu. Zde má též pozitivní vliv na vstřebávání fosforu.

V ledvinách podporuje reabsorpci fosforu v proximálním tubulu a udržuje reabsorpci kalcia. Nicméně v porovnání s PTH je tento jeho efekt slabý. V kostní tkáni jsou účinky metabolitů vitaminu D komplexní. Podporuje mineralizaci nově tvořeného osteoidu, ale také diferenciaci osteoklastů (po interakci s osteoblasty) a jejich následnou resorpční aktivitu. Reguluje expresi některých kostních proteinů, například osteokalcinu, a ovlivňuje transkripci genů pro kolagen I. typu. Je nezbytný pro řádnou remodelaci kosti. Metabolity vitaminu D mají další fyziologické funkce i v mnoha tkáních mimo skelet (včetně placenty během gravidity), kde jejich lokální syntéza ovlivňuje regulační dráhy prostřednictvím parakrinních a autokrinních mechanismů. Kalcitriol po vazbě na příslušný receptor reguluje řadu genů zapojených do bazálních procesů, včetně buněčné proliferace a diferenciace, apoptózy, oxidativního stresu, membránového transportu, homeostázy matrix a buněčné adheze.⁽¹¹⁾ Kalcitriol hraje současně klíčovou roli v řadě kaskád imunitních dějů.^(12,13)

FGF23

Tento hormon je tvořený osteoblasty, osteocyty a tapetovými buňkami na povrchu kosti. Jde o hlavní regulátor fosfatemie. Ovlivněním sodíkových kotransportérů tlumí zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním tubulu ledvin a v přítomnosti svého koreceptoru α-klotho významně zvyšuje fosfaturii.⁽¹⁴⁾ Snižuje také expresi α-hydroxylázy a tím tvorbu kalcitriolu.

Kalcitonin

Je produkován parafolikulárními C buňkami štítné žlázy. Potlačení osteoklastické kostní resorpce snižuje hladinu vápníku v séru. Sekreci kalcitoninu řídí CaSR podle aktuální kalcemie. Kalcitonin též tlumí reabsorpci fosforu v ledvinách a mírně zvyšuje kalcii, ale pro homeostázu kalciového metabolismu není hlavním regulátorem.

HYPERKALCEMIE

Může být definována jako zvýšení o dvě směrodatné odchylky od průměru v referenčním rozpětí dané laboratoře.⁽¹⁵⁾ Většinou bývá používána databáze CALIPER.⁽¹⁶⁾ Plazmatická koncentrace celkového vápníku může být ovlivněna výraznějšími změnami sérového albuminu nebo pH, proto je vhodné vyšetřit přímo biologicky aktivní volné (ionizované) kalcium. Diferenciální diagnostika hyperkalcemie viz obr. 1.^(17,18)

Stavy se zvýšenou produkcí PTH

Primární sporadická hyperparatyreóza – je nejčastěji spojena s nadprodukcí PTH při adenomu příštítného tělíska. Následná hyperkalcemie a hyperkalciurie nemusí být zprvu závažná, postupně se objevuje slabost, únava, ale také dyspepsie, sklon k nefrolitiáze, možná je i akutní pankreatitida.

Familiární izolovaná hyperparatyreóza – má rodinný výskyt, bez postižení dalších orgánů. Možná jde o inkompletní projev některé ze syndromických forem, popsána je i aktivační patogenní varianta v genu *GCM2*.⁽¹⁹⁾

Familiární hypokalcirická hyperkalcemie – autozomálně dominantně dědičná, s benigním průběhem. Příčinou je většinou inaktivační mutace CaSR. Získanou formou téhož onemocnění je **autoimunní hypokalcirická hyperkalcemie**, způsobená protilátkami proti extracelulární doméně CaSR tlumícími jeho aktivaci, což vede k následné stimulaci sekrece PTH.⁽²⁰⁾

Mnohočetná endokrinní neoplazie – autozomálně dominantně dědičná porucha charakterizovaná nádory příštítných tělísek a dalších endokrinních a neendokrinních tkání. Pacienti vykazují zárodečné mutace se ztrátou funkce v tumor supresorovém genu, který kóduje jaderný protein menin (*MEN1* a *MEN4*) či zárodečné mutace v protoonkogenu *RET* (*MEN2*, 3).

Terciární hyperparatyreóza – může se vyvinout při chronické stimulaci příštítných tělísek (chronické renální selhání, neléčené malabsorpční syndromy, při dlouhodobé léčbě fosfáty u hypofosfatemických rachitid).

Stavy se sníženou hladinou PTH

Williamsův–Beurenův syndrom – onemocnění patří mezi mikroleční syndromy. Zde je mikrolece na dlouhém raménku 7. chromozomu. Nemocní mají elfí tvář, srdeční vadu (nejčastěji supraventrikulární stenózu aorty), sklon k arteriální hypertenzi. Hyperkalcemie se objevuje u některých z nich během prvního roku života a v předškolním věku

mizí. Příčinou je zřejmě abnormalita metabolismu vitamínu D a snížená produkce kalcitoninu.⁽²¹⁾

Idiopatická infantilní hyperkalcemie – část stavů je způsobena mutací genu *CYP24A1*, kódujícího 24-hydroxylázu. Důsledkem je pokles inaktivace kalcitriolu. Jeho zvýšená plazmatická koncentrace vede k hyperkalcemii.⁽²²⁾ Druhou možností je inaktivační mutace genu *SLC34A1*, kódujícího Na/P kotransportér v proximálním tubulu ledvin, vedoucí k hypofosfatemii. Nepřímým následkem pak je i zde pokles aktivity *CYP24A1*.

Hypofosfatazie – příčinou je mutace genu *ALPL* na chromozomu 1, vedoucí k poklesu aktivity tkáňové nespecifické alkalické fosfatázy. Hyperkalcemie bývá hlavně přítomna u infantilní formy onemocnění, během prvního roku života, v důsledku snížené depozice vápníku do kostní matrix. Posléze může spontánně vymizet.⁽²³⁾

Granulomatózní choroby – k hyperkalcemii dochází prostřednictvím tvorby kalcitriolu. Mezi neinfekční stavy patří Crohnova choroba, podkožní tuková nekróza novorozenců, Wegenerova granulomatóza, eozinofilní granulom, sarkoidóza nebo histiocytóza z Langerhansových buněk. Infekční granulomatózní záněty vznikají při tuberkulóze, nemoci kočičího škrábnutí, kryptokokóze či kokcidiomykóze.

Hyperthyreóza – zvýšený kostní obrát a resorpce přímým vlivem hormonů štítné žlázy na skelet. PTH i renální reabsorpce kalcia jsou sníženy. Situaci vyřeší dosažení eutyreoidního stavu.

Onkologická onemocnění – některé typy maligních buněk stimulují diferenciaci a následnou aktivitu osteoklastů. To vede k nadměrné resorpci kostní tkáně. Interakce na molekulární úrovni se účastní PTH, PTHrP, tumor necrosis factor, prostaglandiny a další látky. Výsledný stav závisí na převaze resorpčních procesů nebo jejich utlumení.

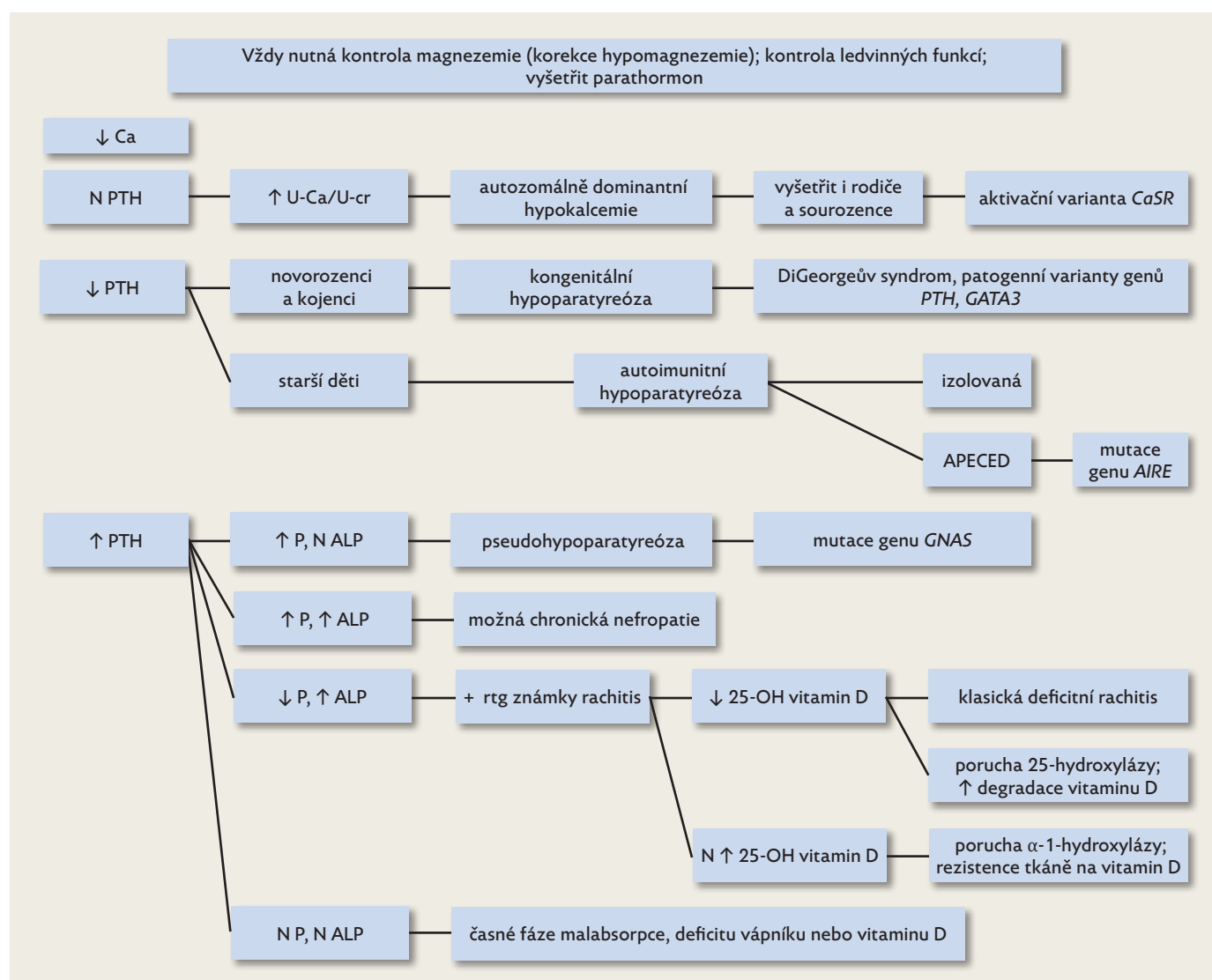
Feochromocytom – zřejmě dochází k nadměrné produkci PTHrP.

Vrozený deficit laktázy – vzácné autozomálně recesivní onemocnění. U kojenců může dojít ke zvýšené absorpci vápníku v ileu v přítomnosti nehydrolyzované laktózy. Kromě hyperkalcemie se objevuje i nefrokalcinóza. Na bezlaktózové dietě hyperkalcemie mizí, nefrokalcinóza může přetrvávat.⁽²⁴⁾

Hyperkalcemie navozená farmaky

Předávkování **vitaminem D** nebo jeho aktivními analogy (stoupá absorpce kalcia a kostní resorpce); intoxikace **vitaminem A** (vzestup kostní resorpce); **thiazidová diuretika** (pokles renální clearance vápníku); **antiestrogeny** (vzestup kostní resorpce), **aminofylin**; **denosumab** („rebound“ fenomen po vysazení).

Mezi další příčiny hyperkalcemie patří **imobilizace** (hlavně dlouhodobá, u rostoucího organismu s vysokým kostním obrátem provázená vzestupem kostní resorpce) nebo naopak **velmi intenzivní fyzická zátěž** (také vzestup kostní resorpce). Při **rabdomyolýze** a oligurii vznikají depozita vápníku a fosfátů ve svalch. Jejich pozdější mobilizace v polyurické fázi může vést k hyperkalcemii.



Obr. 2: Přístup k hypokalcemii

↑ – zvýšeno; ↓ – sníženo; N – v normě; PTH – parathormon; CaSR – calcium sensing receptor; APECED – autoimunitní polyendokrinopatie s kandidózou a ektodermální dystrofií; AIRE – autoimunitní regulátor; P – fosfor; ALP – alkalická fosfatáza

Projevy hyperkalcemie

Klinická manifestace závisí na závažnosti hyperkalcemie a na rychlosti, jakou k ní došlo. Mohou převládat nervosvalové příznaky (pokles soustředěnosti, deprese, slabost, letargie, zmatenost); gastrointestinální příznaky spočívají v anorexii, obstipaci, bývá i nauzea a zvracení. Polyurie může vést k dehydrataci. Na EKG lze nalézt rozšířený QRS komplex, zkrácený QT interval, může se objevit bradykardie a AV blok I. stupně. Při primární hyperparatyreóze se častěji vyskytuje pankreatitida. U nejmenších dětí se děletrvající stav může manifestovat jako neprospívání se zástavou růstu a bolestmi břicha.

Terapie hyperkalcemie

Zásadou je snaha o ovlivnění základní choroby. Pokud celková kalcemie přestoupí 3,0 mmol/l, je třeba léčbu zahájit při jakémkoli klinickém projevu. Pokud však hodnota celkové kalcemie dosáhne 3,5 mmol/l, je nutná terapie ihned. Snahou je snížit kalcemii vyloučením vápníku do moči při doplnění objemu cirkulujících tekutin a zástavě resorpce kosti: 1. hydratace plným fyziologickým roztokem upraví ztrátu extracelulární tekutiny a zvýší exkreci vápníku do moči vzestupem glomerulární filtrace; 2. následně lze podat diuretika typu furosemidu; 3. kortikoidy také zvýší vylučování vápníku do moči a jsou zvláště účinné v situaci, kdy hyperkalcemie vzniká v důsledku zvýšené aktivity kalcitriolu; 4. bisfosfonáty, nejlépe jednorázová i.v. aplikace kyseliny zoledronové či pamidronové, u části nemocných nutno počítat po jejich prvé aplikaci s horečnatou „flu-like“ reakcí, dobře

reagující na běžná antipyretika; 5. v nejtěžších případech s ohrožením života je nutno provést hemodialýzu.

HYPOKALCEMIE

Podobně jako při hyperkalcemii je vhodné stanovit sérovou koncentraci ionizovaného vápníku, která klesá při vzestupu pH (například při respirační alkalóze). Diferenciální diagnostika hypokalcemie viz obr. 2.⁽²⁵⁾

Snížená sekrece PTH

Porucha vývoje příštítných tělísek – familiární izolovaná hypoparatyreóza může vykazovat dědičnost autozomálně dominantní, autozomálně recesivní či X-vázanou. Je spojena s poruchami více dnes již známých genů.⁽²⁶⁾

DiGeorgeova sekvence – hypoparatyreóza při současně aplazii thymu je provázena imunodeficitním stavem, rozštěpem rtu nebo patra a srdeční vadou. Řada případů jsou mutace *de novo* s delecí na 22. chromozomu. Stav se částečně překrývá s velokardiofaciálním syndromem (CATCH22 – cardiac anomaly, abnormal facies, thymic aplasia, cleft palate, hypocalcemia, 22q deletion).

Syndrom hypoparatyreózy, hluchoty a renální dysplazie (HDR neboli Barakatův syndrom) je způsoben poruchou genu *GATA3*.

S hypoparatyreózou mohou být spojeny také některé mitochondriální choroby nebo poruchy β -oxidace mastných kyselin.

Poškození příštítných tělísek – u dětí je poměrně vzácné. Může jít o izolovanou autoimunní hypoparatyreózu nebo současný postih více endokrinních žláz (APECED – autoimmune polyglandular endocrinopathy, candidiasis ectodermal dystrophy syndrome) s protilátkami proti CaSR.

Porucha regulace příštítných tělísek – patří sem novorozenecká tranzitorní hypoparatyreóza (zejména při mateřské hyperparatyreóze během gravidity) nebo autozomálně dominantní hypokalcemie, jejíž příčinou je nejčastěji aktivační mutace CaSR.

Hypomagnezemie – při porušené střevní absorpci nebo renálních tubulárních ztrátách hořčíku bývá i snížená sekrece PTH, do určité míry na něj vzniká i rezistence tkání.⁽²⁷⁾

Normální nebo zvýšená plazmatická koncentrace PTH

Deficit vitamínu D – nedostatečný příjem, málo slunečního svitu; malabsorpční syndromy; onemocnění jater nebo ledvin; léčba antikonvulziv. Po relativně dlouhou dobu sekundární hyperparatyreóza udržuje kalcemii v normě (za cenu devastace skeletu a rozvoje rachitidy). U těžkých stavů je však hypokalcemie možná.

Poruchy metabolismu vitamínu D – vitamin D dependentní křivice. Může jít o deficit 1- α -hydroxylázy (mutace genu *CYP27B1*), 25-hydroxylázy (*CYP2R1*), rezistence periférie vůči vitamínu D (geny pro signální převodní proteiny) nebo o předčasnou degradaci vitamínu D (*CYP3A4*).

Pseudohypoparatyreóza – skupina chorob způsobených inaktivační mutací genu *GNAS*, vedoucí k poruše funkce proteinové podjednotky Gs- α , klíčové součásti signálních drah regulovaných adenylcyklázou spáženou s G-proteinem. Nemocní trpí hypokalcemií a hyperfosfatemii při současně vysoké hladině PTH. U některých typů je popisována Albrightova hereditární osteodystrofie s malou postavou, mentální retardací, obezitou a brachydaktylií.

Mutace genu pro PTH receptor jsou na vině u **Blomstrandovy letální chondrodystrofie** nebo **Eikenova syndromu**.⁽²⁸⁾

K hypokalcemii může také vést dlouhodobá významná **hyperfosfatemie, syndrom hladové kosti** (například časná fáze léčby deficitu vitamínu D bez současné suplementace vápníku), závažná forma **osteopetrózy** nebo účinek některých farmak (**bisfosfonáty**).

Projevy hypokalcemie

Zvýšená nervosvalová dráždivost: snížená citlivost či parestzie na prstech nebo periorálně, tetanie (pozitivní Chvostkův, Trousseauův příznak), svalové záškuby končetin, karpopedální spazmy, laryngospasmus se stridorem.⁽²⁹⁾ Stoupá intrakraniální tlak, může dojít k záchvatům s poruchou vědomí až vzhledu grand mal. Na EKG je prodloužený QT interval, výjimečně stav dospěje do kongestivního kardiálního selhání. Při chronickém průběhu se postupně objevují kalcifikace bazálních ganglií a subkapsulární katarakta. Může se rozvinout i trvalá dilatační kardiomyopatie.⁽³⁰⁾

Terapie hypokalcemie

Mírná asymptomatická hypokalcemie vyžaduje pouze observaci a perorální substituci. U akutních stavů s klinickými příznaky je vhodné podat kalcium glukonát intravenózně. Zjednodušený postup: 10% calcium gluconicum 1 ml/kg během 15 minut, dále pak 0,4 ml/kg/h.⁽³¹⁾ Nedoporučuje se překračovat maximální koncentraci 20 ml 10% kalcium glukonátu ve 100 ml infuzního roztoku. Jakmile je to možné, přechází se na perorální suplementaci kalcium karbonátem nebo citrátem.

HYPERFOSFATEMIE

Nastává při poklesu schopnosti vyloučit fosfor ledvinami nebo jeho zvýšeným přísunem do extracelulární tekutiny. Může být i artefaktem při hemolýze odebraného vzorku.

Vysoký příjem fosfátu či zvýšená intestinální absorpce – při současném poklesu glomerulární filtrace, překročení renální exkreční kapacity nebo po vysokých dávkách vitamínu D.

Zvýšená extracelulární nálož fosfátu – převyšující renální exkreční kapacitu. Může se tak stát při rhabdomyolýze nebo rozpadu nádorové tkáně.

Porucha tvorby či aktivity PTH nebo FGF23 – hypoparatyreóza, pseudohypoparatyreóza, porucha funkce PTH receptoru, inaktivační mutace FGF23 nebo absence jeho koreceptoru α -klotho.

Porucha funkce ledvin – v časných fázích vede pokles glomerulární filtrace ke vzestupu PTH a FGF23, reabsorpce fosfátu klesá. U vyšších stupňů renálního selhání klesá α -klotho a FGF23 tím ztrácí na účinnosti, následně dochází k hyperfosfatemii.

Projevy hyperfosfatemie

Při akutním rychle vzniklém stavu dochází k hypokalciemii s tetanií, dlouhodobá hyperfosfatemie má za následek sekundární hyperparatyreózu a posléze kalcifikaci měkkých tkání. Při postupující renální insuficienci se hyperfosfatemie podílí na vzniku renální osteodystrofie.

Terapie hyperfosfatemie

Léčba primárního onemocnění; vazače fosfátů, lze podat inhibitor Na/P kotransportéru.⁽³²⁾ Těžký a progredující stav je nutno řešit dialýzou.

HYPOFOSFATEMIE

Snížená absorpce fosfátu nebo ztráty v GIT – deficit vitamínu D; chronické průjmy; komplikace dlouhodobé výživy elementární formulí na bázi aminokyselin u dětí s komplexními poruchami.⁽³³⁾

Zvýšené ztráty fosforu močí – vzestup FGF23 aktivací signální dráhy⁽³⁴⁾ reprezentují stavy X-vázané na *PHEX* gen,

autozomálně dominantní či autozomálně recesivní hypofosfatemické křivice^(35,36) nebo jeho nadbytečnou tvorbou při mezenchymálních tumorech⁽³⁷⁾, syndromu epidermálního névu, fibrózní dysplazii či vrozené Jansenově metafyzární dysplazii.

Mezi děje na FGF23 nezávislé patří mutace genu pro Na/P kotransportér, například hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií⁽³⁸⁾, Dentova choroba; dysfunkce proximálního tubulu ledvin při Fanconioho syndromu⁽³⁶⁾, cystinóze nebo závažné hypokalemii.

Přesun do buněk nebo kostní tkáně – při rychlé realimentaci, úpravě katabolismu (iniciální léčba diabetes mellitus), syndrom hladové kosti.

Projevy hypofosfatemie

Akutní stav provází hemolýza, rabdomyolýza a poruchy dýchání, ovlivněním centrálního nervového systému vzniká až obraz metabolické encefalopatie s iritabilitou, zmateností, případně křeče a kóma. Chronická hypofosfatemie vede k poruše apoptózy hypertrofických chondrocytů růstové ploténky, rozvoji rachitických⁽³⁹⁾ a osteomalatických změn.⁽³²⁾

Terapie hypofosfatemie

V akutních stavech intravenózní aplikace; u chroniků suplementace fosfátu v kombinaci s hydroxylovanou formou vitamínu D; u X-vázané hypofosfatemické křivice je nyní k dispozici monoklonální protilátka proti FGF23 (burosumab).⁽⁴⁰⁾ |

LITERATURA

1. White KE, Econs MJ. Fibroblast growth factor-23 (FGF23). In: Rosen CJ (ed.). Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 8th edition. 2013: 194–199.
2. Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. Cureus 2021; 13(1): e12420.
3. Carpenter TO. Primary disorders of phosphate metabolism. [Updated 2022 Jun 8]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. (eds.). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279172/>
4. Blau JE, Simonds WF. Familial hyperparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 623667.
5. Roszko KL, Bi RD, Mannstadt M. Autosomal dominant hypocalcemia (hypoparathyroidism) types 1 and 2. Front Physiol 2016; 7: 458.
6. Nissenson RA, Juppner H. Parathyroid hormone. In: Rosen CJ (ed.). Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 8th edition. 2013: 208–214.
7. Shaker JL, Defos L. Calcium and phosphate homeostasis. [Updated 2023 May 17]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. (eds.). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279129/>
8. On JSW, Chow BKC, Lee LTO. Evolution of parathyroid hormone receptor family and their ligands in vertebrate. Front Endocrinol 2015. Dostupné z: 10.3389/fendo.2015.00028
9. Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, et al. Bioavailability of vitamin D2 and D3 in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4339–4345.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911–1930.
11. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. Circ Res 2014; 114(2): 379–393.
12. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol 2014; 21(3): 319–329.
13. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. Ann Nutr Metab 2018; 72(2): 87–95.
14. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature 2006; 444: 770–774.
15. Goltzman D. Approach to hypercalcemia. [Updated 2023 Apr 17]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. (eds.). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279129/>
16. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan KM, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population in children. Clin Chem 2012; 58(5): 854–68.
17. Auran A, Alon US. Hypercalcemia: a consultant's approach. Pediatr Nephrol 2018; 33(9): 1475–1488.
18. Gorvin CM. Genetic causes of neonatal and infantile hypercalcaemia. Pediatr Nephrol 2022; 37(2): 289–301.
19. Canaff L, Guarnieri V, Kim Y, et al. Novel glial cells missing-2 (GCM2) variants in parathyroid disorders. Eur J Endocrinol 2022; 186(3): 351–366.
20. Kifor O, Moore FD Jr, Delaney M, et al. A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(1): 60–72.
21. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. J Bone Miner Res 2017; 32(11): 2157–2170.
22. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N Engl J Med 2011; 365(5): 410–421.

23. **Saponaro F.** Rare causes of hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021; 50(4): 769–779.
24. **Saarela T, Similä S, Koivisto M.** Hypercalcemia and nephrocalcinosis in patients with congenital lactase deficiency. *J Pediatr* 1995; 127: 920–923.
25. **Nadar R, Shaw N.** Investigation and management of hypocalcaemia. *Arch Dis Child* 2020; 105(4): 399–405.
26. **Bastepe M, Gensure RC.** Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. [Updated 2024 May 8]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. (eds.). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279165/>
27. **Astor MC, Lovas K, Wolff AS, et al.** Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. *Endocr Connect* 2015; 4(4): 215–22.
28. **Duchatelet S, Ostergaard E, Cortes D, et al.** Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Hum Mol Genet* 2005; 14(1): 1–5.
29. **Bharill S, Wu M.** Hypocalcaemia and hypercalcaemia in children. *Pediatr Rev* 2023; 44(9): 533–536.
30. **Fabi M, Gesuete V, Petrucci R, et al.** Dilated cardiomyopathy due to hypocalcaemic rickets: is it always a reversible condition? *Cardiol Young* 2013; 23(5): 769–72.
31. **Bayer M.** Hypokalcemie. In: Bayer M, Kutílek Š, Feber J, Gut J. *Metabolická onemocnění skeletu u dětí*. Praha: Grada Publishing 2002: 153–166.
32. **Portales-Castillo I, Rieg T, Khalid SB, et al.** Physiopathology of phosphate disorders. *Adv Kidney Dis Health* 2023; 30(2): 177–188.
33. **Eswarakumar AS, Ma NS, Ward LM, et al.** Long-term follow-up of hypophosphatemic bone disease associated with elemental formula use: sustained correction of bone disease after formula change or phosphate supplementation. *Clin Pediatr (Phila)* 2020; 59(12): 1080–1085.
34. **Michigami T.** Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders. *Endocrine J* 2022; 69(8): 881–896.
35. **Ferreira CR, Hackbarth ME, Ziegler SG, et al.** Prospective phenotyping of long-term survivors of generalized arterial calcification of infancy (GACI). *Genet Med* 2021; 23(2): 396–407.
36. **Imel EA.** Congenital conditions of hypophosphatemia in children. *Calcif Tissue Int* 2021; 108(1): 74–90.
37. **Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al.** FGF-23 inhibits renal tubular P transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 977–981.
38. **Bergwitz C, Miyamoto K-I.** Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflügers Arch* 2019; 471(1): 149–163.
39. **Tiosano D, Hochberg Z.** Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 392–401.
40. **Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al.** Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10189): 2416–2427.



**ZVEME VÁS NA ODBORNÉ VZDĚLÁVACÍ AKCE
ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI
V ROCE 2025**

SYMPOZIUM DĚTSKÝCH IBD 2025

3.–5. 4. 2025, Pasohlávky ► <https://ibdkazuistiky.cz/>

20. FESTIVAL KAZUISTIK

23.–25. 4. 2025, Luhačovice ► www.feskaz.cz

46. PRACOVNÍ DNY DĚTSKÉ NEFROLOGIE

23.–24. 5. 2025, Zlín ► <https://detskanefrologie.bpp.cz/cs/>



XIX. PEDIATRICKÝ KONGRES S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ

25.–27. 9. 2025, Olomouc ► www.pediatric2025.cz

XXV. HRADECKÉ PEDIATRICKÉ DNY

21.–22. 11. 2025, Hradec Králové ► <https://pediatrichek.bpp.cz/cs/>