

CONSEQUÊNCIAS NO METABOLISMO MINERAL DA CORRECÇÃO DA HIPOFOSFATEMIA PÓS-TRANSPLANTE

PEDRO PONCE, LUIS GUSMÃO, TERESA ADRAGÃO, MARGARIDA BRUGES, ELISABETE MELO GOMES, JOÃO ANTUNES

Serviços de Nefrologia e Patologia Clínica. Hospital de S. Cruz. Carnaxide

RESUMO

OBJECTIVO: Verificar se a correcção da hipofosfatémia pós-transplante poderia prejudicar a recuperação do hiperparatiroidismo secundário. **DOENTES:** 15 doentes com 3 a 12 meses de transplantados renais, Creatinina < 2,0 mg/dl, tratados com suplementos de fósforo (P) por hipofosfatémia. **MÉTODOS:** Colheitas de sangue e urina em 3 períodos separados entre si 3 semanas: T1 sob terapêutica basal com fosfatos; T2 após 3 semanas de suspensão terapêutica com P, Ca ou Quelantes; T3 3 semanas após retomar terapêutica basal. **RESULTADOS:** O P no soro baixou de T1 para T2 de $3,2 \pm 0,1$ para $2,6 \pm 0,1$ mg/dl ($p < 0,0001$), tornando a elevar-se em T3 para $3,3 \pm 0,1$. De T1 para T2 a PTHi desceu de $95,4 \pm 8,7$ para $66,8 \pm 8,9$ pg/ml ($p < 0,001$), a Osteocalcina subiu de $3,8 \pm 1,2$ para $16,6 \pm 2,3$ ng/ml ($p < 0,001$) e a 25-Vit D subiu de $16,7 \pm 1,9$ para $21,4 \pm 2,1$ ng/ml ($p < 0,001$), com reversão global deste efeito de T2 para T3 quando o P volta a subir. Observámos uma correlação significativa entre os valores do P e da PTHi e do P e da 25-Vit D. Não houve variações significativas nos valores do Ca, Fosf. Alcalina, ICTP e Ecreção fraccional de Ca. **CONCLUSÕES:** 1- O P não baixou nunca < 1,7 mg/dl, o que provavelmente não tem significado clínico; 2- Com a descida do P, a PTHi baixou, a osteocalcina e a 25-Vit D elevaram-se, sem variação significativa do catabolismo ósseo; 3- A reposição de P no pós-Tx deve ser equacionada contra um eventual atrazo na recuperação do hiperparatiroidismo secundário.

SUMMARY

Effect of the Correction of Post-Transplantation Hypophosphatemia on Mineral Metabolism

AIM: To study the effect of the correction of post-transplantation Hypophosphatemia on mineral metabolism. **PATIENTS:** 15 patients with renal transplants for 3 to 12 months, Serum Creatinine < 177 micromol/l, were treated with oral phosphorus (P) for persistent hypophosphatemia. **METHODS:** 3 periods of blood and urine collection at intervals of 3 weeks. T1 under basal treatment with oral P, T2 after 3 weeks off medication with P, Ca, or P binders, T3 3 weeks after going back on oral P supplements. **RESULTS:** Serum P dropped from T1 to T2 (1.03 ± 0.03 mmol/L to 0.83 ± 0.03 mmol/L, $p < 0.0001$), rising again in T3 to 1.06 ± 0.03 mmol/L. From T1 to T2, PTHi decreased from 95.4 ± 8.7 to 66.8 ± 8.9 pg/ml, osteocalcin rose from 3.8 ± 1.2 to 16.6 ± 2.3 ng/ml ($p < 0.001$) and 25-Vit D rose from 16.7 ± 1.9 to 21.4 ± 2.1 ng/l ($p < 0.001$), with the reversal of these changes from T2 to T3 when serum P increased once again. There was a significant correlation between serum P and PTHi and serum P and 25-Vit D. There were no significant variations of the serum Ca, Alk. Phosph., ICTP and CaFE values in the three periods. **CONCLUSIONS:** 1- Serum P never dropped below 0.55 mmol/L, which had no clinical consequences, 2- When the P dropped, PTHi also dropped and osteocalcin and 25-Vit D rose, without any major variation in bone catabolism, 3- Correction of hypophosphatemia may delay recovery from secondary hyperparathyroidism.

INTRODUÇÃO

A hipofosfatémia é uma das alterações iónicas mais frequentes pós-transplantação renal. Cerca de 60 a 70% dos doentes vêm a ter hipofosfatémia nos primeiros 12

meses pós-transplante, diminuindo depois a prevalência para 20 a 25%^{1,2}.

As causas desta hipofosfatémia são multifactoriais e heterogêneas de doente para doente, resultando da combinação de malabsorção intestinal demonstrada em alguns

doentes, e um defeito na conservação tubular de fosfatos, primitiva numa minoria, ou mais frequentemente secundária a um hiperparatiroidismo persistente num doente a quem se restituiu uma função renal normal^{1,2}.

Apesar de não ser muito claro o significado clínico das hipofosfatémias moderadas ($P > 1,5$ mg/dl) em geral encontradas, tem sido prática corrente corrigir sistematicamente este desvio com suplementação oral de sais de fosfato.

Nestes primeiros meses pós-transplante, a maioria dos doentes conservam ainda as alterações no metabolismo mineral típicas da osteodistrofia do doente em diálise, nomeadamente um hiperparatiroidismo secundário e um deficit de 1,25-vit D, cuja correcção decorrerá espontaneamente nesta fase, se o enxerto estiver funcionando.

Neste ensaio, quisémos averiguar se a administração indiscriminada de fosfatos orais a doentes com hipofosfatémia moderada, poderia ter consequências negativas na evolução pós-transplante do metabolismo mineral³.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleccionámos todos os 15 doentes transplantados renais do Hospital de Santa Cruz, que obedeciam às seguintes condições:

- 1- Idade entre 18 e 60 anos
- 2- Consentiram participar neste ensaio após lhes ter sido explicado a sua natureza e implicações.
- 3- Transplante renal funcionante entre 3 e 12 meses.
- 4- Creatinina sérica < 2 mg/dl
- 5- A tomarem suplemento oral de fosfatos por hipofosfatémia mantida.

Todos os doentes faziam terapêutica imunossupressora tripla com ciclosporina em doses tituladas pelos níveis sanguíneos, prednisona em doses inferiores ou iguais a 0,3 mg/kg e azatioprina, tomavam ranitidina como protector da mucosa gástrica e suplemento de fosfato sódico e potássico (Reducto) para manter normofosfatémia. Nenhum doente fazia metabolitos da vitamina D, Cálcio oral ou sucralfate.

Todos os doentes foram estudados com colheitas de sangue e urina em 3 períodos (T1, T2 e T3) distanciados entre si 3 semanas.

T1 foi o período basal em que os doentes recebiam os suplementos de fosfato prescritos pelos seus médicos. Em T2 fizeram-se novas colheitas ao fim de 3 semanas sem qualquer suplementação de fosfatos, após o que se reinstalou de novo terapêutica com fosfatos: Três comprimidos/dia se P entre 1 e 2 mg/dl, 2 comprimidos/dia se P entre 2 e 3 mg/dl e 1 comprimido/dia se P entre 3 e 3,5 mg/dl. Três semanas depois (T3) fizeram-se as últimas colheitas. Nas amostras de sangue determinámos Creatinina, Fósforo, Cálcio total, Cálcio ionizado, Fosfatase Alcalina, PTH intacta, Osteocalcina, 25 hidroxivitamina D e o telopeptido de ligação da região carboxiterminal do colagénio tipo I (ICTP). Na urina determinámos Creatinina e Cálcio que nos permitiu calcular a Excreção Fraccional de Cálcio e a ICTP urinária.

A Creatinina, Cálcio total, Fósforo e Fosfatase Alcalina sérica e urinárias foram determinadas no multianalisador Hitachi 704, respectivamente pelos métodos de Jaffé, cresolfaleína, molibdato de amónio (U.V.) e método

enzimático colorimétrico a 30 graus C: O Cálcio ionizado foi determinado em sangue total heparinizado pelo método de eléctrodos selectivos, no aparelho Ciba Corning 634.

Por Radioimunoensaio determinámos no soro a PTHi (método IRMA da

Nichols áV.R. á10 a 65 pg/ml), a Osteocalcina como marcador da

actividade osteoblástica método RIA com anticorpo anti osteocalcina humana da Nichols (V.R. 1,5 a 13,6 ng/ml), a 25 hidroxivitamina D marcada com 125 I (Incstar) (V.R.-9,9 a 41,5 ng/ml), e o ICTP, um marcador fiel da reabsorção óssea, libertado na degradação do Colagénio tipo I, que é a matriz proteica predominante do osso mineralizado, pelo método RIA da Orion Diagnostica (V.R. 1,8 a 5,0 micg/L).

Os resultados dos 3 períodos foram comparados entre si pelo teste t para amostras emparelhadas, e procurámos correlações entre todos os parâmetros e as variações de fósforo sérico.

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão resumidos no Quadro 1. Com a suspensão da suplementação de fosfatos de T1 para T2, verificámos uma descida significativa dos valores médios da fosforémia de $3,23 \pm 0,15$ mg/dl para $2,65 \pm 0,14$ mg/dl ($p < 0,0001$), atingindo um valor mínimo de 1,7 mg/dl.

QUADRO 1 - Parâmetros do metabolismo mineral (\pm EP)

	T1	T2	T3
Fósforo (mg/dl)	3,23 (0,15)	2,69 (0,14)§	3,27 (0,12)**
Ca ionizado (mmo l/L)	1,17 (0,04)	1,22 (0,03)	1,14 (0,03)
PTH (pg/ml)	95,44 (8,66)	66,78 (8,95)**	84,18 (18,89)
25-vit D ng/L)	16,75 (1,92)	21,41 (2,07)*	18,57 (2,26)
Osteocalcina (mg/ml)	3,84 (1,24)	16,56 (2,33)§	9,61 (2,08)*
FA (mg/dl)	76,27 (10,78)	76,60 (11,62)	82,27 (12,13)
ICTP (μ g/L)	7,08 (0,45)	7,05 (0,56)	8,81 (0,96)
Cr (mg/dl)	1,51 (0,07)	1,55 (0,09)	1,46 (0,08)
EF Ca (%)	3,1 (0,15)	2,6 (0,11)	3,8 (0,13)

* $p < 0,05$ **

$p < 0,001$

§ $p < 0,0001$

Durante este período a PTHi baixou significativamente de $95,4 \pm 8,6$ para $66,8 \pm 8,9$ pg/ml ($p < 0,001$), para voltar depois a elevar-se com a subida da fosforémia em T3 para $84,8 \pm 8,2$ pg/ml, sem alterações significativas do cálcio total ou ionizado (Fig. 1). A osteocalcina subiu significativamente de T1 para T2 de $3,84 \pm 1,2$ para $16,5 \pm 2,3$ ng/ml ($p < 0,0001$), para se reduzir de novo para $9,6 \pm 2,1$ ng/ml ($p = 0,01$) em T3, variações estas dissociadas de qualquer alteração na Fosfatase alcalina que se manteve estável.

A 25-Vit D subiu de T1 para T2 ($16,7 \pm 1,9$ vs $21,4 \pm 2,1$ ng/ml, $p < 0,01$) para tornar a descer significativamente em T3 para $18,6 \pm 2,3$ ng/ml ($p < 0,05$) (Fig. 2).

Não houve variação nos 3 períodos do ICTP sérico e urinário ou da EFCa.

Apenas se correlacionaram significativamente a PTHi com o fósforo sérico ($R = 0,44$, $p = 0,02$), a PTHi com a Osteocalcina ($R = -0,31$, $p = 0,03$) e a fosforémia com a 25-Vit D ($R = -0,39$, $p = 0,007$).

Não encontramos nenhuma alteração clínica atribuível à hipofosfatémia atingida em T2.

P - PTH

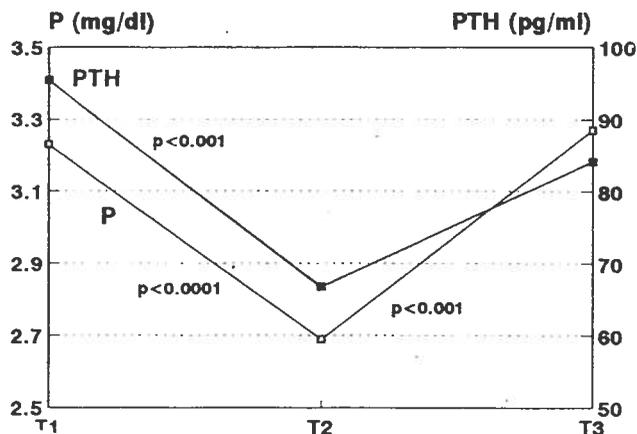


Fig. 1 - Evolução do P e da PTHi ao longo dos 3 períodos.

25 vit D - Osteocalcina

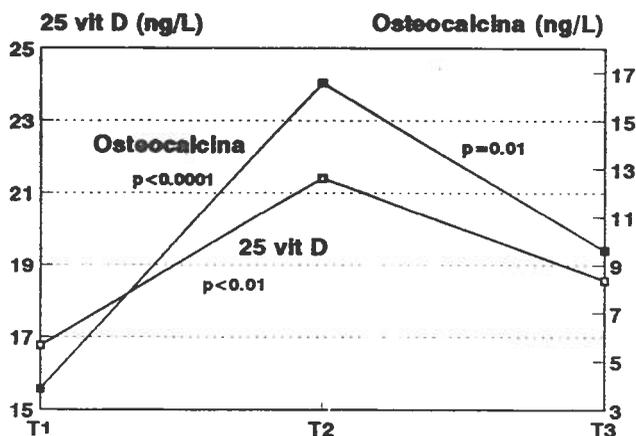


Fig. 2 - Evolução da 25-Vit D e da Osteocalcina ao longo dos 3 períodos de vacinação da fosforemia.

DISCUSSÃO

O transplante renal bem sucedido, corrige a maior parte das alterações do metabolismo fosfo-cálcico que conduziriam à osteodistrofia renal durante a insuficiência renal crônica em hemodiálise, nomeadamente os marcadores laboratoriais hipocalcemia e hiperfosforémia resultante do hiperparatiroidismo secundário. No entanto, a glândula paratiroide hipertrofiada involui lentamente ao longo de anos, e acerca de 30% dos doentes transplantados mantêm um estado de hiperparatiroidismo persistente, vindo a necessitar de paratiroidectomia em 8% dos casos⁴⁻⁶.

A histologia óssea deste hiperparatiroidismo residual, vai ser agravada pela corticoterapia persistente e pelo recentemente demonstrado efeito catabólico no osso da ciclosporina⁷, tudo contribuindo para um estado de osteopénia por hiperreabsorção que caracteriza o osso do transplantado.

Valores de fósforo sérico superior a 1,5 mg/dl, classificados habitualmente como hipofosfatémias moderadas, são muito frequentes no pós-transplante e são em boa parte consequência deste hiperparatiroidismo. Com efeito, neste contexto a patogénese da hipofosfatémia não envolve em geral a transferência de fósforo para o compartimento intracelular, pelo que não corresponde a uma depleção significativa do capital de fósforo do organismo e só muito raramente dá qualquer sintoma³. A clínica desta hipofosfatémia confunde-se por vezes com as complicações da corticoterapia⁸, pelo que a literatura sugere alguma contenção no início da suplementação e vigilância laboratorial das suas consequências³.

Os níveis de PTHi dos doentes com hipofosfatémia no pós-transplante, não divergem significativamente dos com fósforo sérico normal, no entanto, os com hipofosfatémia são justamente os que tinham tido hiperparatiroidismo mais grave no pré-transplante, e sofrem agora o efeito tubular desse hiperparatiroidismo numa função renal normal³.

A administração de suplementos de fosfato nos nossos doentes, aumentou de forma sistemática a produção de PTHi e diminuiu os níveis circulantes de 25-vit D, com inversão deste efeito quando se diminuía a fosforémia entre T1 e T2.

A conjugação da descida da PTHi e a subida de 25-Vit D em T2, isto é, após suspensão da administração de fósforo oral, veio criar uma atmosfera mais favorável actividade ósteoblástica expressa em níveis mais elevados de osteocalcina, que mostraram correlação positiva com os valores da 25-Vit D.

Em estudos anteriores, demonstrou-se repetidamente que a restrição da ingestão de fosfatos diminui a produção de PTH e aumenta a produção de metabolitos da Vit. D^{9,10}.

Parece pois, que a reposição indiscriminada de fosfatos para correcção de hipofosfatémia, pode perpetuar níveis elevados de PTH, que por um lado vão aumentar a perda tubular de fósforo¹¹, e por outro vão contribuir para o estado de reabsorção óssea á excessiva com *uncoupling* em relação a uma remodelação óssea lenta, que caracteriza o osso transplantado^{12,13}.

Curiosamente, o marcador que elegemos para medir reabsorção óssea excessiva, a ICTP, não mostrou variação significativa áo período da experiência, talvez porque a variação de PTHi e 25-vit D induzidas não fossem suficientemente amplas ou por período suficientemente longo para se demonstrar aumento da actividade osteolítica.

Em resumo, pensamos que a reposição sistemática de fosfatos nos doentes pós-transplantados á com á hipofosfatémias moderadas e assintomáticas, principalmente naqueles que tinham evidência de hiperparatiroidismo pré transplante, deve ser deferida sempre que possível e cuidadosamente ponderada contra o risco de á perpetuar esse mesmo hiperparatiroidismo, prejudicando a cura da osteodistrofia renal prévia do doente dialisado.

BIBLIOGRAFIA

- ROSENBAUM R, HRUSKA K, KORTOR A: Decreased áá phosphate reabsorption after renal transplantation. Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1981;19:568.

2. OLGAARD K, MADSON S, LUNDB: Pathogenesis of hypophosphatemia in kidney necrograft recipients. *Adv Exp Med Biol* 1981;128:251.
3. ALFREY A, JENKINS D, GROTH C: Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodystrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation. *N Eng J Med* 1968; 279: 1349.
4. CHATERJEE S, FREIDLER R, BERNE T, OLDHAM S, SINGER F, MASSRY S: Persistent Hypercalcemia after successful renal transplantation. *Nephron* 1976, 17:1.
5. MCCARRON D, LENFESTY B, VETTO R, BARRY J, BENNETT W: Total parathyroidectomy for transplantation hyperparathyroidism. *Transplantation* 1985, 40:260.
6. PARFITT A: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation. *Mineral Electrol. Metabol.* 1982, 8:92.
7. MOUSOWITZ C, EPSTEIN S, FALLON M, ISMAIL M, THOMAS S: Cyclosporin A in vivo produces severe osteopenia in the rat. *Endocrinol.* 1988 , 123:2571.
8. GOODMAN M, SOLOMONS C, MILLER P: Distinction between the common symptoms of the phosphate depletion syndrome and glucocorticoid-induced disease. *Am J Med* 1978; 65:868.
9. HILKER S, GALCERAN S, RAPP N, MARTIN K, SLATOPOLSKY E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78:1097.
10. PORTABLE A, BOOTH AB, TSAI H, MORRIS J: Reduced plasma concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *Kidney Int* 1982, 21: 627.
11. JULIAN B, QUARLES L, NIEMANN K: Musculoskeletal complications after renal transplantation. Pathogenesis and treatment. *Am J Kid Dis* 1992; 19: 99.
12. JULIAN B, LASKOW D, DUBOVSKY J, CURTIS J, QUARLES L: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Eng J Med* 1991; 325: 544.
13. SHERARDD, KOPP J, MALONEX N: A.S.N. meeting 1992 (Abstr.).