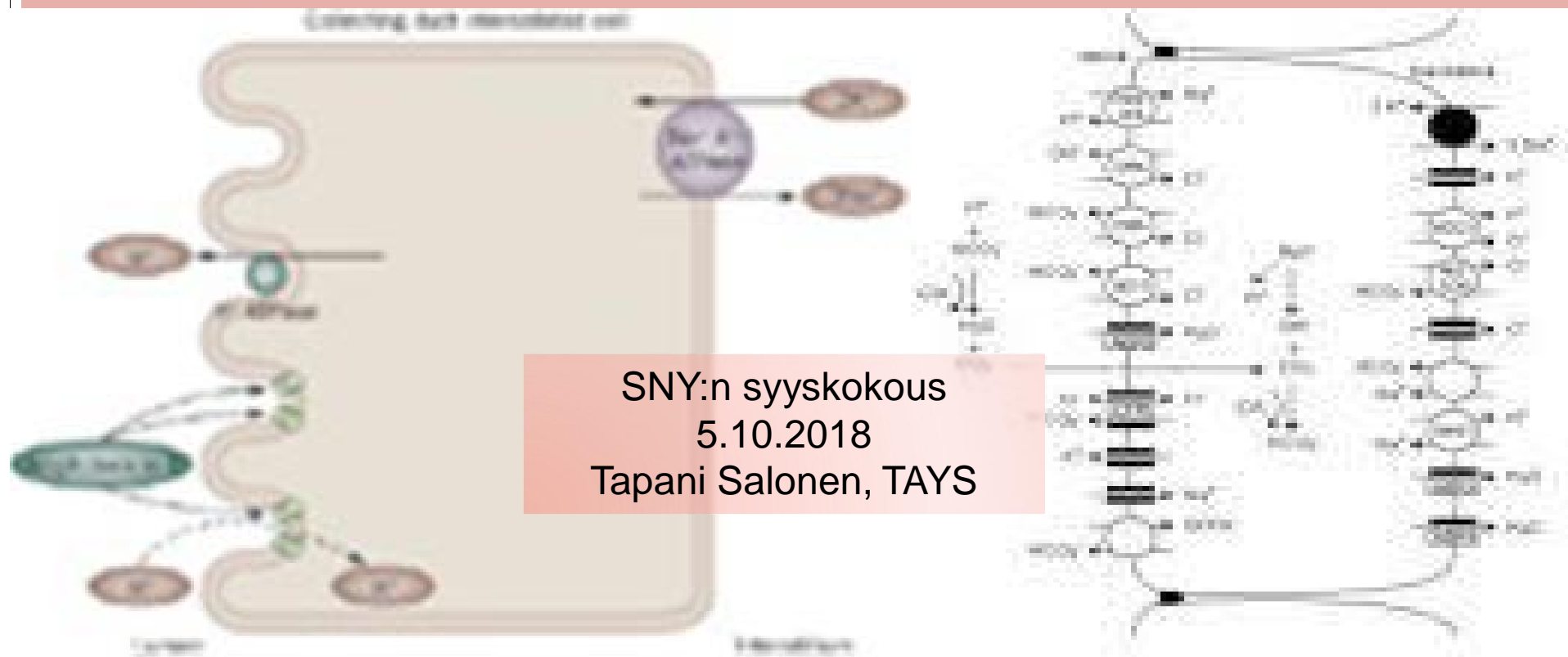


Renaalinen tubulaarinen asidoosi



Käsitteitä

- Happo
 - Maistuu happamalta
 - Voi luovuttaa protonin (vetyionin, H^+)
- Emäs
 - Voi vastaanottaa protonin
- Kaikissa vesiliuoksissa on vetyioneja
 - Vetyioni yhdistyy vesimolekyylin kanssa \rightarrow oksoniumioni H_3O^+
- Vetyionien konsentraatio erilaisissa liuoksissa voi vaihdella erittäin paljon
 - 10 mol/l 10^{-15} mol/l
- $pH = -\lg[H_3O^+]$ (käytännössä välillä 0 – 14)

Elimistön pH

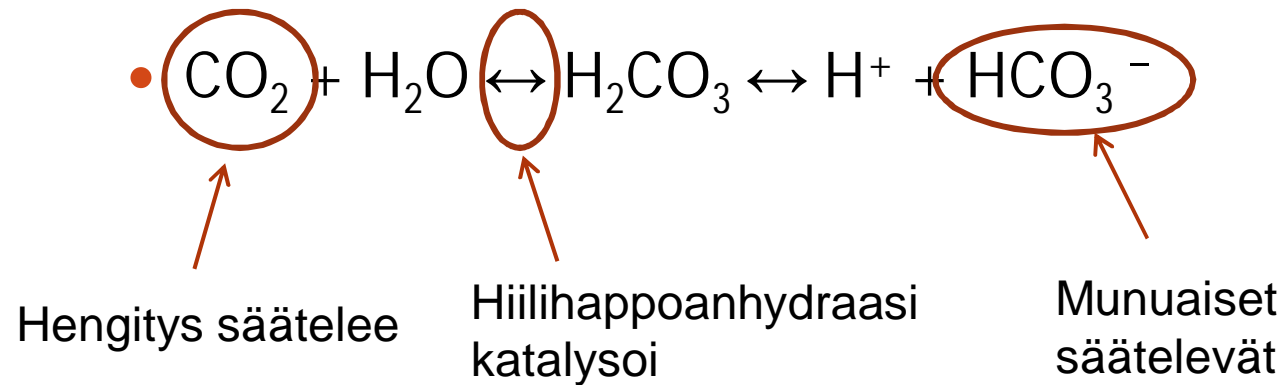
- pH on elimistön tarkimmin säädeltyjä ominaisuuksia
- Normaali solujen ulkonesteen pH on 7,4
 - $[H^+] = 40 \text{ nmol/l} = 0,00004 \text{ mmol/l}$
 - Vrt. $[K^+] = 4 \text{ mmol/l}$ – 100 000-kertainen ero
- Solujen sisällä pH $\approx 6,8 - 7,0$

pH	[H ⁺] (nmol/l)
7,80	16
7,70	20
7,60	26
7,50	32
7,40	40
7,30	50
7,20	63
7,10	80
7,00	100
6,90	125
6,80	160

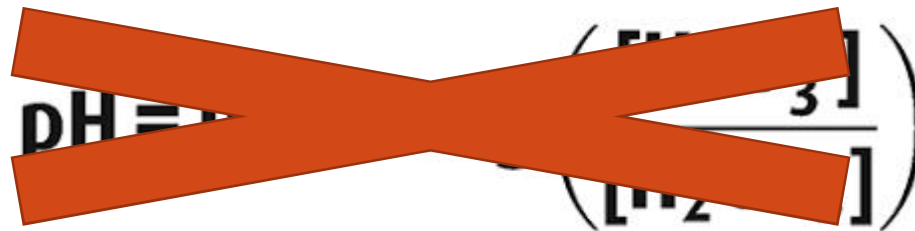
Ihminen voi pysyä hengissä kun pH on välillä 6,8 – 7,8.

Hapot ja elimistö

- Elimistö pyrkii pitämään happo-emäs -tasapainon mahdollisimman vakaana
- Tärkeänä puskurisysteeminä toimii hiilihappo-bikarbonaattipuskuri



Henderson-Hasselbachin yhtälö



$$[\text{H}^+] \approx \frac{\text{PCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]}$$

CO₂-osapaine ja HCO₃⁻-pitoisuus säätelevät pH:a

Niiden suhde pyritään pitämään vakiona

P[CO₂] 5,3 kPa

[HCO₃⁻] 25 mmol/l

Elimistössä syntyy runsaasti happoja

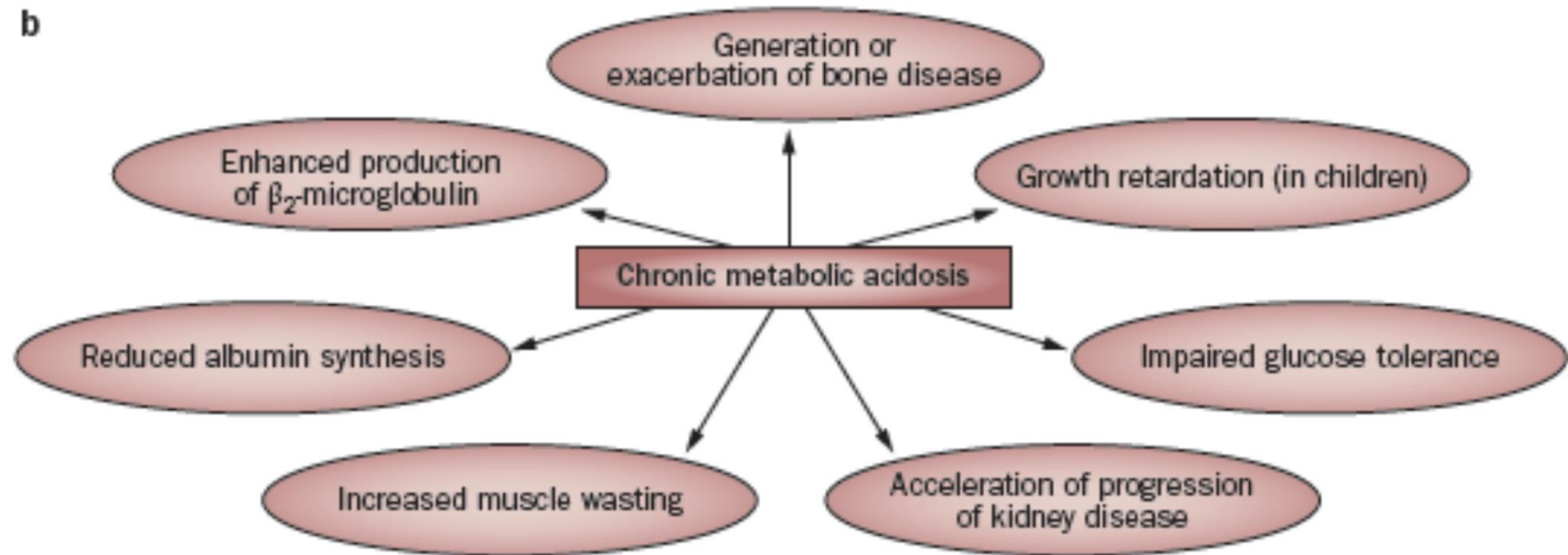
- Hiilihydraattien ja rasvojen oksidaatio tuottaa CO₂
 - 15 000 mmol/vrk (300 litraa)
 - $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
 - Haihtuva happo – poisto keuhkotuuletuksella
- Proteiinimetabolian tuotteena rikki- ja fosforihappoa
 - 100 mmol/vrk
 - Lisäisi [H⁺]-konsentraation 25 000-kertaiseksi ilman puskurointia
 - Puskuroidaan pääosin bikarbonaatin avulla
- Epätäydellisen metabolian seurauksena orgaanisia happoja
 - Laktaatti, ketoaineet

Elimistö pyrkii pitämään pH:n vakaana

$$[H^+] \cong \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

- Asidoosi: prosessi, joka lisää $[H^+]$
 - Joko lisäämällä $[CO_2]$ tai vähentämällä $[HCO_3^-]$
- Asidemia: pH:n lasku alle normaalin ($<7,35$)
- $[HCO_3^-]$ täytyy pitää vakiona, jotta $[H^+]$ ja edelleen pH saadaan pidettyä vakaana
 - HCO_3^- -filtoituu munuaisissa
 - HCO_3^- -kuluu puskurina
- Elimistön täytyy
 - Reabsorboida filtoitunut HCO_3^-
 - Tuottaa uutta HCO_3^-
 - Erittää vetyioneja

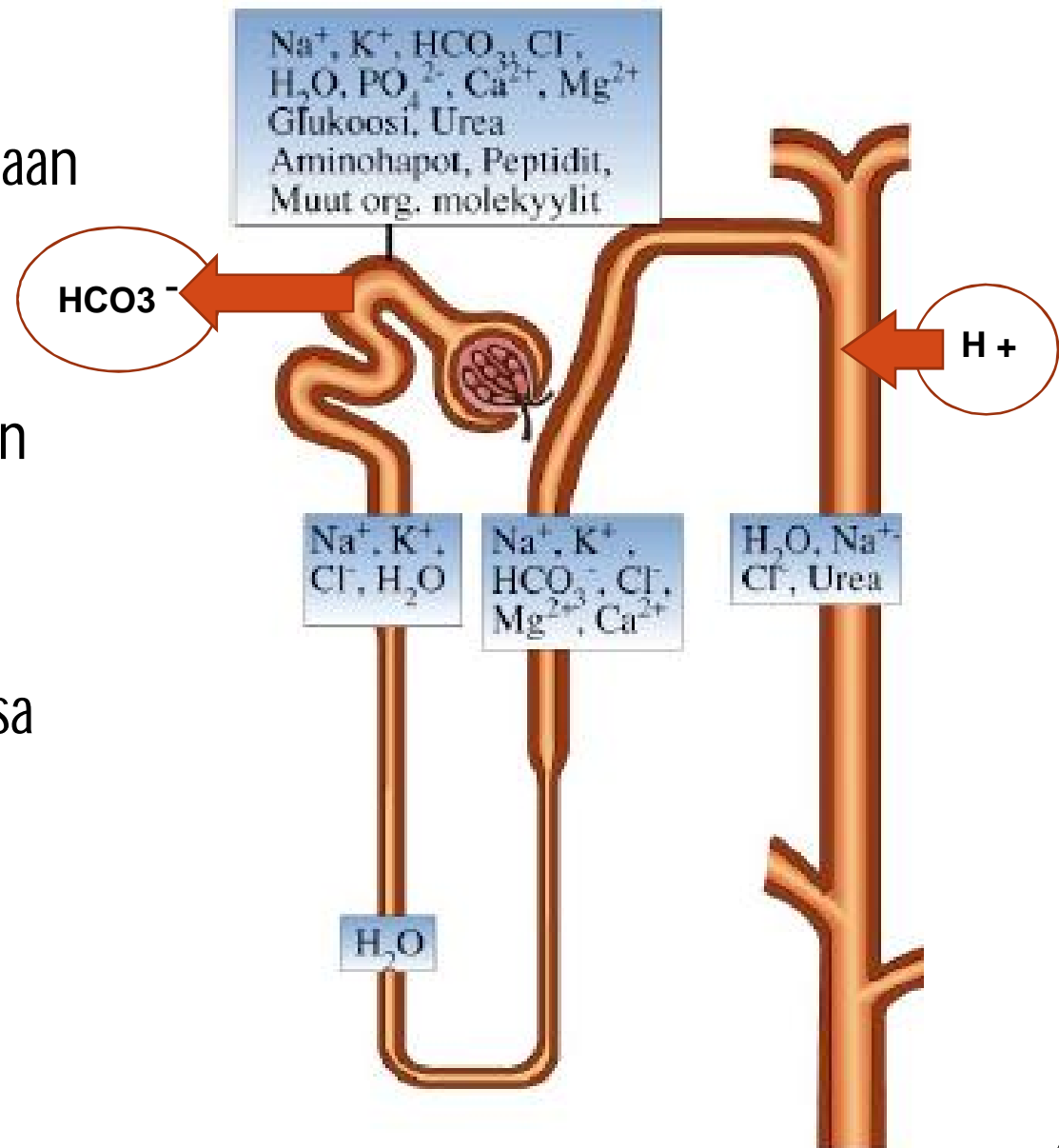
b



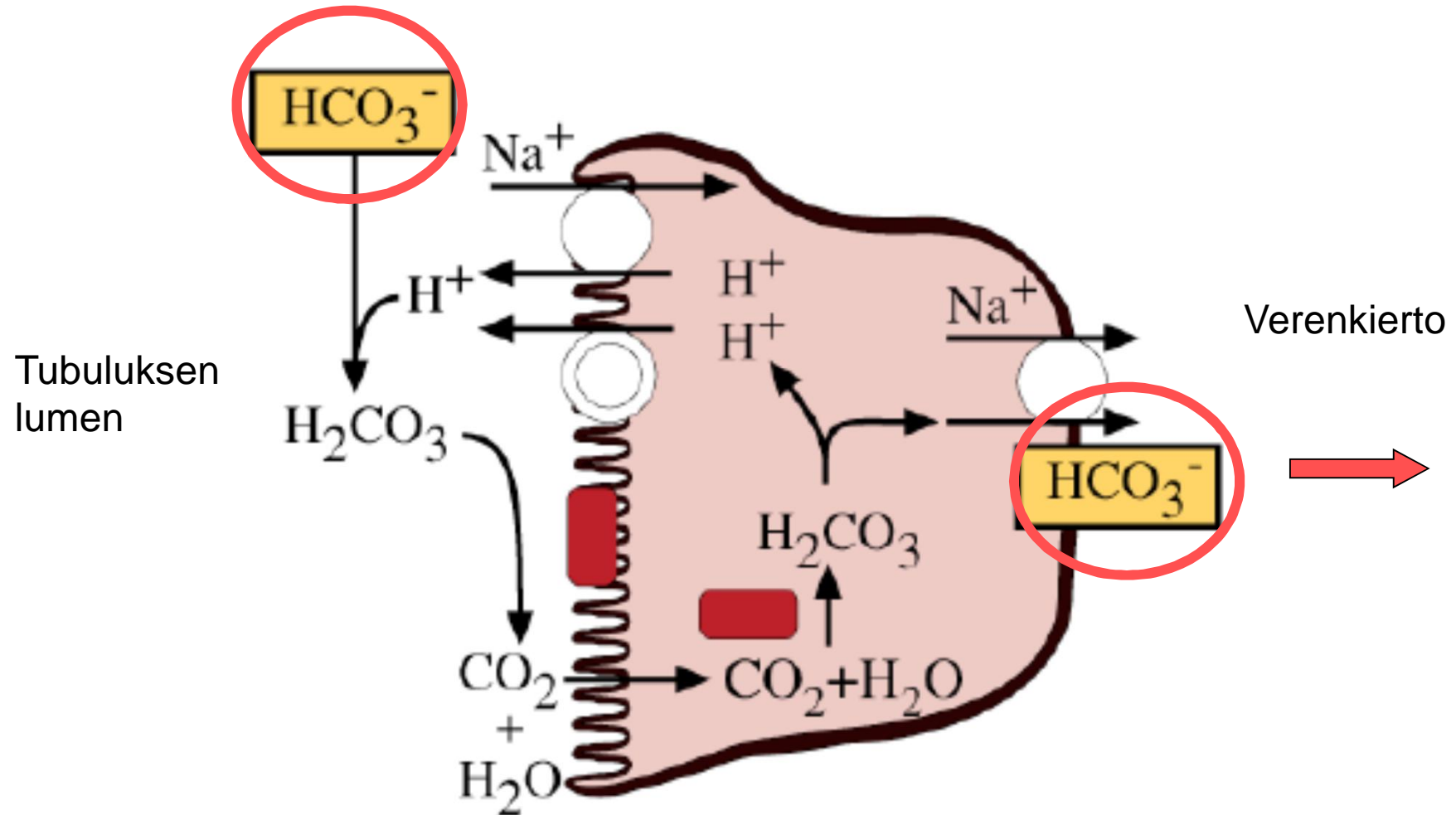
Kraut, J. A. & Madias, N. E. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 274–285 (2010);

Happo-emäs –tasapainon säätely munuaisissa

- Proksimaalisesti palautetaan filtoitunut HCO_3^-
- Kokoojaputkissa eritetään H^+
- Häiriö näissä toiminnoissa johtaa renaaliseen tubulaariseen asidoosiin

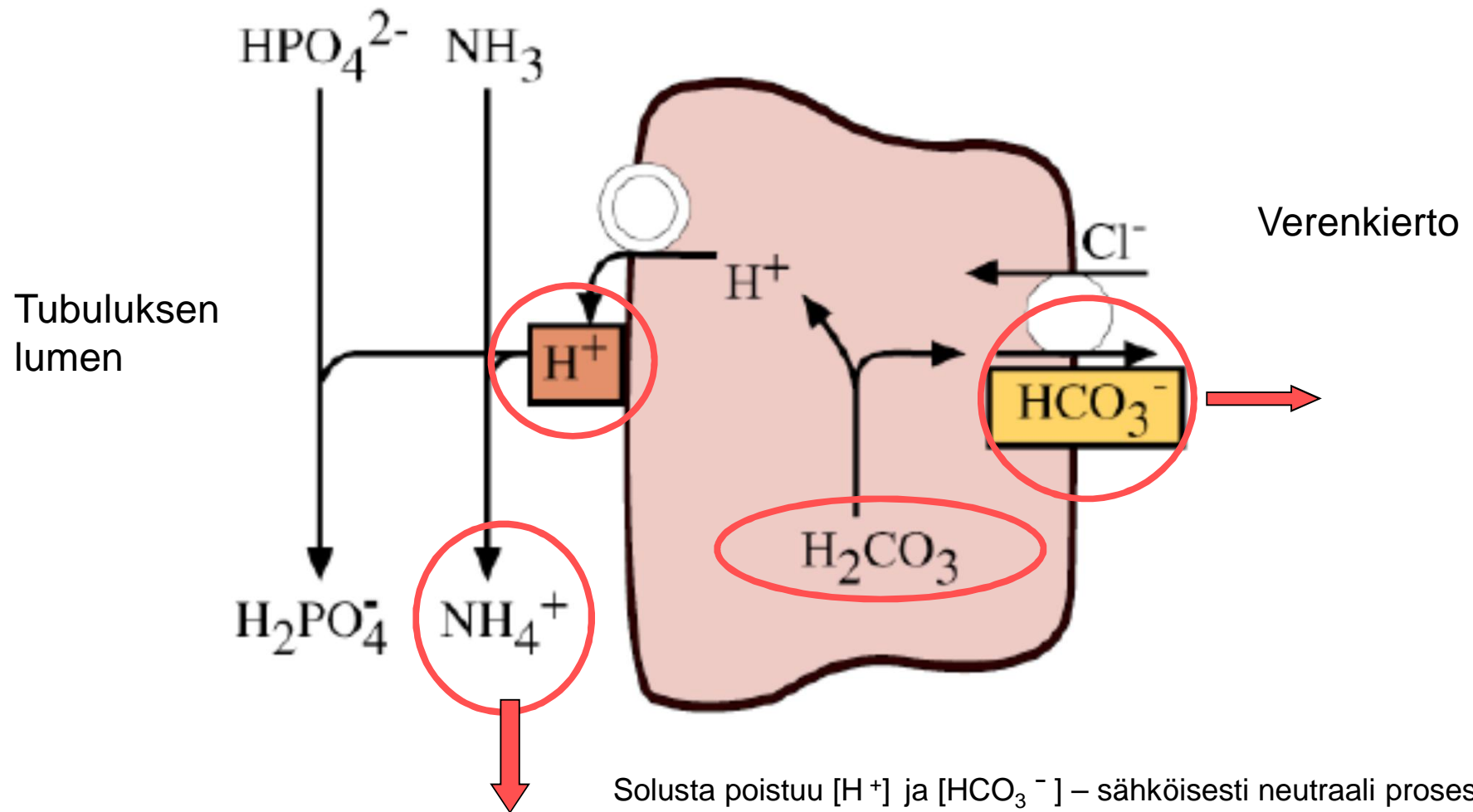


A. ↓ Proksimaalinen tubulus



- HCO_3^- reabsorboituu n. 85%:sti (lopun distaalitubulus + kokoojaputki)
- H^+ ei tässä prosessissa eritetä

B. Kokoojaputki



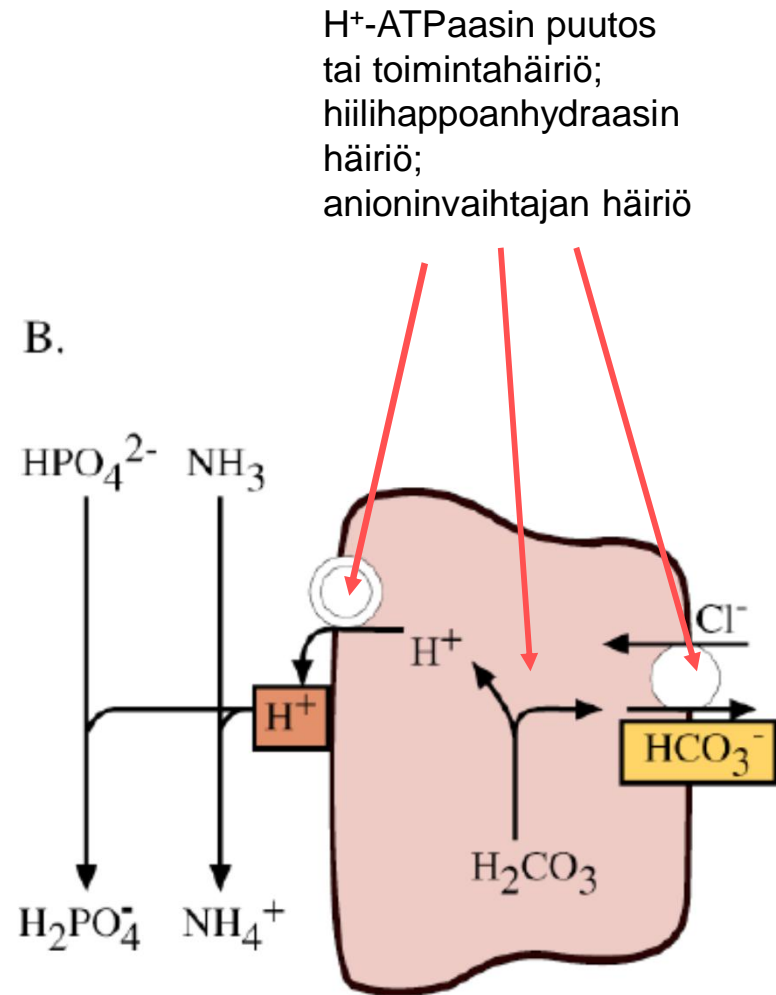
Solusta poistuu $[\text{H}^+]$ ja $[\text{HCO}_3^-]$ – sähköisesti neutraali prosessi
 $[\text{H}^+]$ sitoutuu ammoniikkiin muodostaen ammonium -ionin

Renaalinen tubulaarinen asidoosi

- Klassinen (tyyppi I) RTA
 - $[H^+]$ -erityksen häiriö
 - Virtsan happamoittaminen puutteellista
- Tyyppi II RTA
 - $[HCO_3^-]$ -reabsorptio häiriintynyt
 - Lievempi kuin tyypin I RTA
- (Tyyppi III)
 - Harvinainen, perinnöllinen, sekä tyypin I että II piirteitä
- Tyyppi IV
 - Hypoaldosteronismiin liittyvä

RTA tyyppi I

- Vetyionien erityys ei onnistu
 - Distaalinen vika
- HCO_3^- kuluu puskurointiin
 - Pitoisuus matala (n. 8-15 mmol/l)
 - Elimistö pyrkii säilyttämään sähköisen tasapainon
 - Tarvitaan lisää anioneja → hyperkloremia
- U-pH suhteettoman korkea (>5,5)
 - Vetyionien puutteessa virtsan $[\text{NH}_4^+]$ jää matalaksi
- Yleensä hypokaleemia

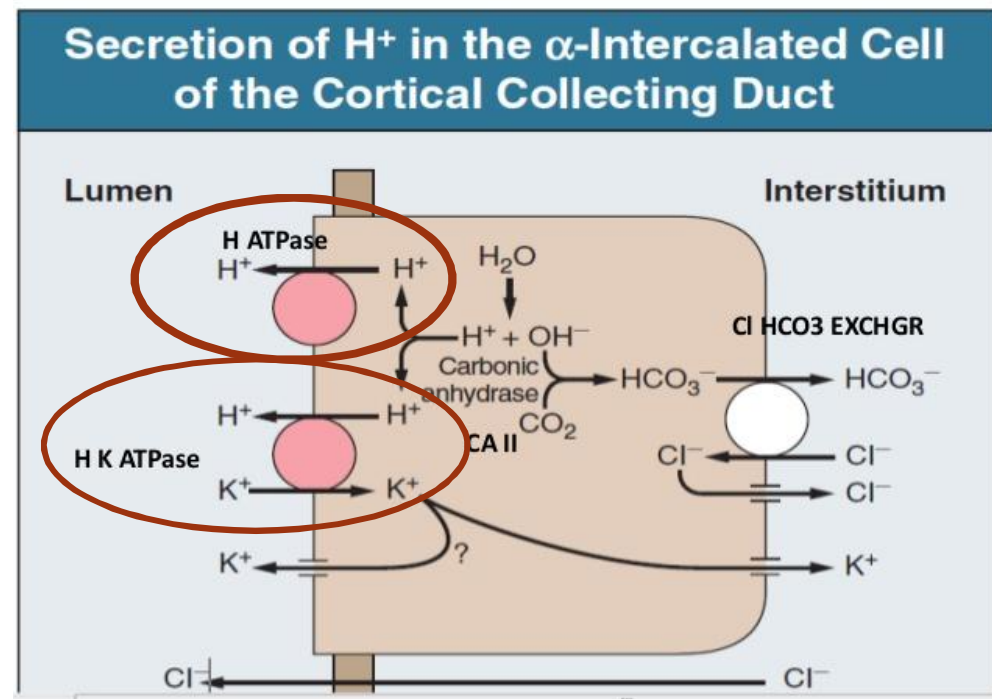


RTA tyyppi I: kliininen kuva

- Vakavat perinnölliset muodot todetaan yleensä jo lapsena
 - Suomessa harvinaisia
- Hyperkloreeminen metabolinen asidoosi
- Luustosta resorboituu kalsiumia
 - Hyperkalsiuria: munuaiskivet, nefrokalsinoosi
 - Osteomalasia
- Hypokalemia voi olla merkittävä (<2 mmol/l)
 - Lihasjeikkous, hengityshalvaus
- Lapsilla kasvun ja kehityksen häiriöt, polyuria

RTA: Hypokalemian mekanismi

- Solukalvon ionipumppujen häiriö aiheuttaa asidoosin ja samalla hypokalemian
- Kokoojaputkessa solukalvon H-K – ATPaasin häiriö: H⁺-eritys estyy ja K⁺ jää imeytymättä takaisin.
→ Kaliumia menetetään
- H –ATPaasin häiriö: H⁺ -eritys estyy ja Na⁺ jää tubulukseen
 - Distaalisesti tarjoutuu enemmän Na⁺, jota aletaan vaihtaa kaliumiin. → Kaliumia menetetään
- Mm. SLE:hen liittyvässä RTA:ssa voi olla hyperkalemia



<https://med.nyu.edu/medicine/nephrology/sites/default/files/nephrology/acid%20base%20ppt%205-21-13.pdf>

Yleensä asidooseissa on hyperkalemia

-H-K-ATPaasi toimii täysillä ja kaliumin erityis vähenee

-Vetyioneja puskuroidaan

→ negatiivisten anionien pitoisuus solujen sisällä laskee

→ sähköinen tasapaino säilyy kun K⁺ siirtyy ulos soluista

Major causes of type I (distal) renal tubular acidosis

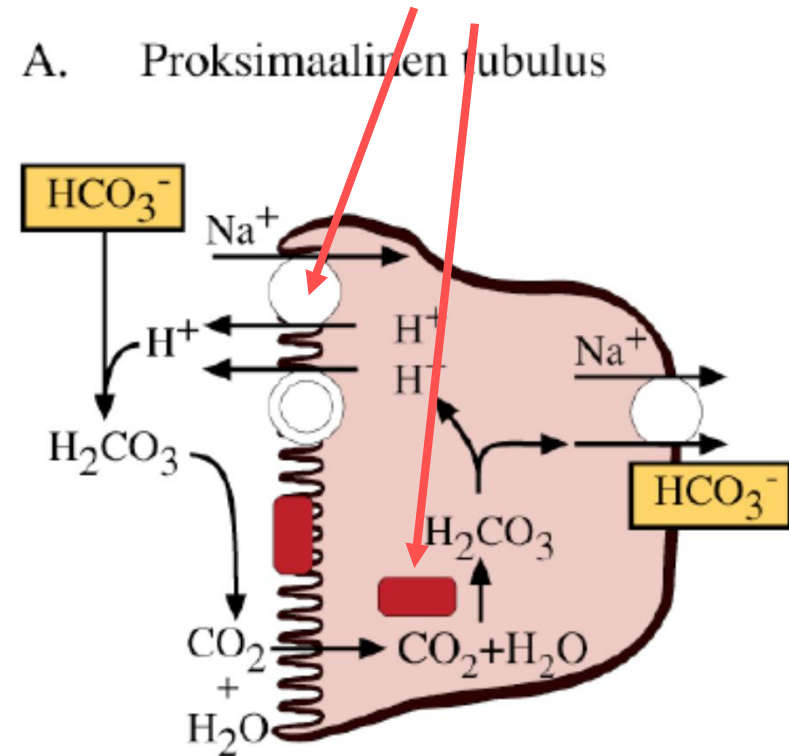
Primary
Idiopathic, sporadic
Familial
Autosomal dominant
Autosomal recessive
Secondary
Sjögren's syndrome
Hypercalciuria D-vitamiinimyrkytys, hyperparatyreoosi
Rheumatoid arthritis
Hyperglobulinemia
Ifosfamide
Amphotericin B
Cirrhosis
Systemic lupus erythematosus (may be hyperkalemic)
Sickle cell anemia (may be hyperkalemic)
Obstructive uropathy (may be hyperkalemic)
Lithium carbonate
Renal transplantation

Tolueeni
Ibuprofeeni (+energiajuoma)

RTA tyyppi II

- Proksimaalisen tubuluksen häiriö
 - HCO_3^- -reabsorptio häiriintynyt
- Distaalinen tubulus reabsorboi enemmän:
häiriön osittainen korjaus
- Tasapainotilanne, jossa
 - Lievä asidoosi: $[\text{HCO}_3^-]$ 12-18 mmol/l
 - Virtsan happamointi onnistuu: U-pH < 5,5
 - $[\text{H}^+]$ -erityksessä ei häiriötä
- Hypokalemia ja hyperkloremia (kuten RTA tyyppi I)
- Annettu NaHCO_3 erittyy virtsaan
 - U-pH nousee > 5,5

Häiriö solukalvon ioni-pumppujen tai hiilihappo-anhydraasin toiminnassa



RTA tyyppi II: aiheuttajat

- Useimmiten osana yleistynyttä proksimaalisen tubuluksen toimintahäiriötä (Fanconin sdr)
 - Glukosuria ilman hyperglykemiaa
 - Hyperfosfaturia , hypofosfatemia
 - Tubulaarinen proteinuria

 - Myelooma ja monoklonaalinen gammopatia yleisin
 - Tubulointerstiaaliset sairaudet
 - ...
- Isoloitunut bikarbonaatin reabsorption häiriö
 - Hiilihappoanhydraasin esträjä (asetatsolamidi)
 - Muuten hyvin harvinainen

Major causes of type 2 (proximal) renal tubular acidosis with or without the Fanconi syndrome

Primary disorders	
Idiopathic, sporadic	
Familial disorders	
Cystinosis	
Tyrosinemia	
Hereditary fructose intolerance	
Galactosemia	
Glycogen storage disease (type I)	
Wilson's disease	
Lowe's syndrome	
Carbonic anhydrase deficiency	
Acquired disorders	
Multiple myeloma	
Drugs	
Ifosfamide	
Tenofovir	
Carbonic anhydrase inhibitors	Topiramaatti
Amyloidosis	
Heavy metals	
Lead	
Cadmium	
Mercury	
Copper	
Vitamin D deficiency	
Renal transplantation	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	

RTA tyyppi II: kliininen kuva

- Asidoosi on lievä eikä yleensä aiheuta oireita
- Lievä hypokalemia – yleensä oireeton
- Hypofosfatemia: osteomalasia
- Lapsilla kasvuhäiriö, riisitauti

RTA tyyppi IV

- Aldosteroni
 - Tunnetusti säätelee K- ja Na-tasoa
 - Stimuloi myös vetyionien eritystä ja ammoniakin synteesiä
 - Vaikutuksen puuttuessa:
 - Hyperkalemia → NH_3 -tuotanto ↓ → NH_3 -eritys ↓ → metabolinen asidoosi
- Hyporenineeminen hypoaldosteronismi
 - Tyypipotilas: läkäs diabeetikko, jolla lievä munuaisten vajaatoiminta
 - Munuaisfunktioon nähden suhteeton hyperkalemia ja asidoosi
- Yleinen, lievä

Harris et al, JASN 2018

Table 5 Common causes of type IV RTA

Aldosterone deficiency

Addison's disease
21-hydroxylase deficiency
Hyporeninemia
Diabetic nephropathy
AIDS
Tubulointerstitial disease
IgM monoclonal gammopathy
NSAIDS

Aldosterone inhibition

Spirolactone
Analgesics
Cyclooxygenase inhibitors
Heparin
Lovenox

Drugs that interfere with basolateral Na⁺K⁺ATPase

Cyclosporine and tacrolimus

Aldosterone resistance

Obstructive uropathy
Sickle cell nephropathy
Amyloidosis
Diabetic nephropathy
Lupus nephritis
Pseudohypoaldosteronism

Drugs that interfere with tubular Na⁺ channel function

Amiloride
Triamterene
Trimethoprim
Pentamidine

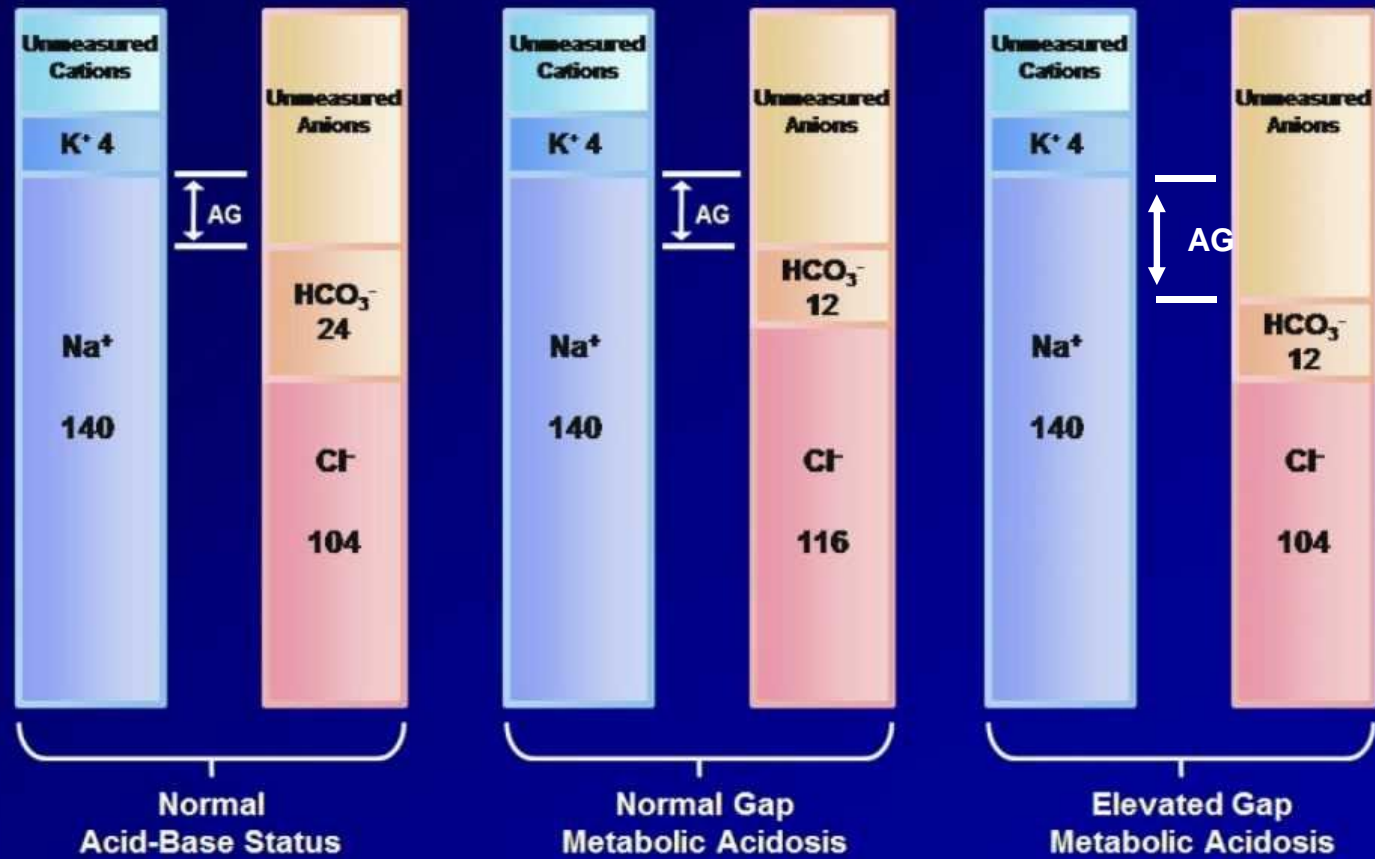
Characteristics of the different types of renal tubular acidosis

	Type 1 RTA	Type 2 RTA	Type 4 RTA
Primary defect	Impaired distal acidification	Reduced proximal bicarbonate reabsorption	Decreased aldosterone secretion or effect
Plasma bicarbonate	Variable, may be below 10 meq/L	Usually 12 to 20 meq/L	Greater than 17 meq/L
Urine pH	Greater than 5.3	Variable, greater than 5.3 if above bicarbonate reabsorptive threshold	Usually less than 5.3
Plasma potassium	Usually reduced but hyperkalemic forms exist; hypokalemia largely corrects with alkali therapy	Reduced, made worse by bicarbonaturia induced by alkali therapy	Increased

Dg: RTA vai muu asidoosi?

- Metabolinen asidoosi: matala HCO_3^-
- RTA vai muu metabolinen asidoosi?
- Määritetään anionivaje: $[\text{Na}]^+ - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$
 - Normaali laskennallinen anionivaje on 12 ± 4
 - RTA:ssa $[\text{HCO}_3^-]$ laskee, toisaalta $[\text{Cl}^-]$ kasvaa estäen sähköisen tasapainon muutoksen
→ anionivaje ei muutu
 - Samoin silloin kun $[\text{HCO}_3^-]$ menetetään ripulin mukana
 - Muu metabolinen asidoosi:
 - Anionivaje > 16
 - Elimistössä vieraita anioneja (laktaatti, ketoaineet...), joita laskukaava ei huomioi

Normal Gap vs. Elevated Gap Acidosis

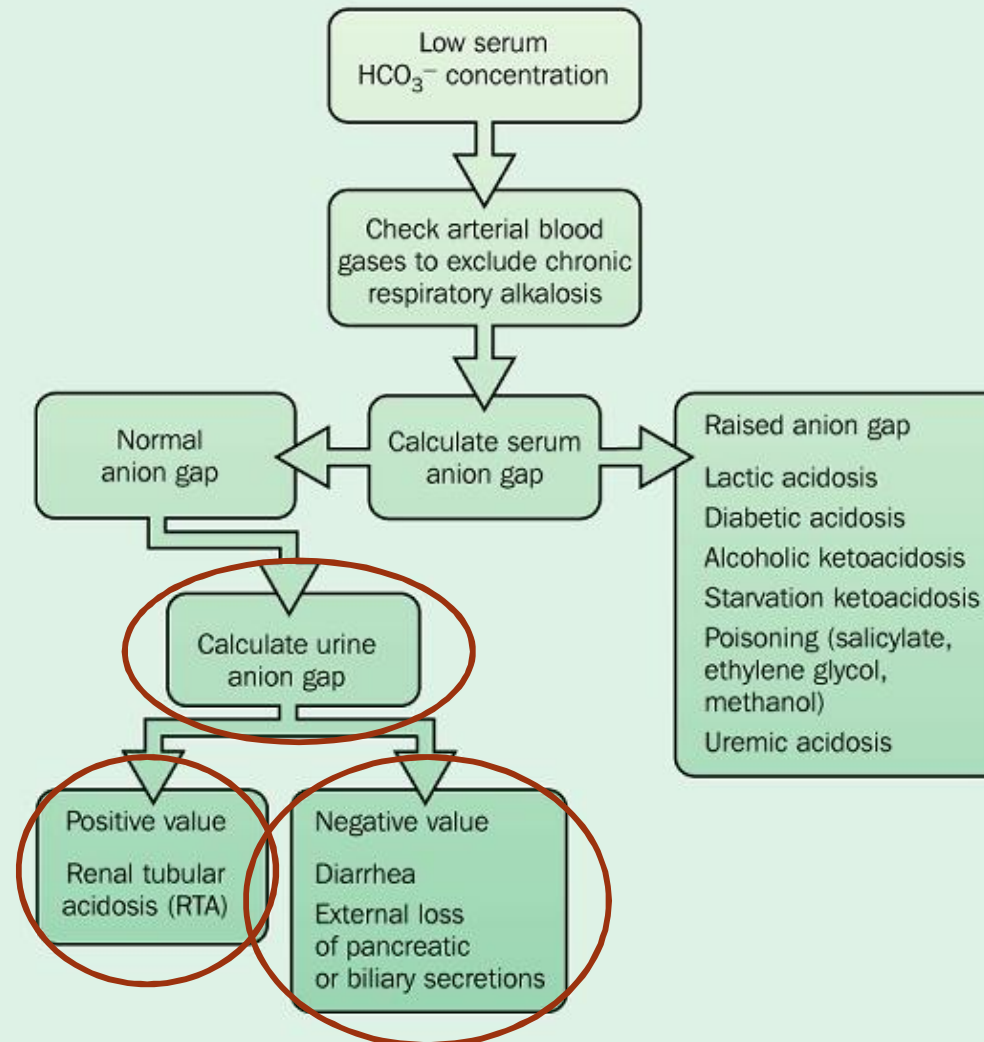


Virtsastakin voidaan määrittää anionivaje: $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$. Normaalisti se on n. 0.

RTA:ssa $[NH_4^+]$ -eritys on vähentynyt, jolloin sähköisesti tasapainottavan $[Cl^-]$ -erityskin on alentunut. Anionivaje laskennallisesti kasvaa.

Ripulin yhteydessä munuaiset yrittävät kompensoida asidoosia ja happamoida virtsaa tehokkaasti. $[NH_4^+]$ ja $[Cl^-]$ erityis lisääntyy. Anionivaje on negatiivinen (NeGUTive)

Assessment of low serum HCO_3^-



RTA:n diagnoosi

- Hyperkloreeminen metabolinen asidoosi
- Normaali anionivaje

- Tyyppi I RTA
 - Asidoosista huolimatta U-pH $>5,5$
 - Hypokalemia
 - Sopiva perussairaus
 - (NH_4Cl tai furosemiidi + fludokortisoni: U-pH edelleen $>5,5$)
 - Ei käytetä

- Tyyppi II RTA
 - Hypokalemia
 - Mahd. Fanconin sdr
 - Sopiva perussairaus
 - U-pH $<5,5$, mutta NaHCO_3 -infuusion aikana nousee $>7,5$

- Tyyppi IV RTA
 - Lievä asidoosi
 - Hyperkalemia
 - Diabeetikko, jolla munuaisten vajaatoiminta

Krooninen munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi

- GFR > 30 ml/min
 - Toimivat nefronit kompensoivat
- GFR 15-30 ml/min
 - H⁺ -eritys ja NH₄⁺ -tuotanto vähenevät
 - Hyperkloreeminen metabolinen asidoosi
 - Normaali anionivaje
- GFR < 15 ml/min
 - Orgaanisten happojen retentio
 - Suurentunut anionivaje

RTA:n hoito

- Tyypin I RTA
 - Hypokalemian ja asidoosin korjaus
 - NaHCO_3 - tarve yleensä 60-120 mmol/vrk (= 5 – 10 g)
 - Kaliumsitraatti – korjaa hypokalemiaa ja asidoosia, estää virtsakivien muodostusta
 - Tarvittava annos lapsilla 2-4 mekv/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen. Aikuiset??
 - Acalca 1080 mg – erityislupavalmiste, depottabletti. N. 10 mekv K-sitraattia
 - Ex tempore: Dos. pulv. Kalii citras monohydricus 1 g. D. n:o C x 12. S. 1 annosjauhepussi veteen liuotettuna kolme kertaa vrk:ssa
- Tyypin II RTA
 - NaHCO_3 -substituutio erittyy virtsaan ja pahentaa hypokalemiaa
 - Lievissä tapauksissa ei hoitoa
 - Varovaisesti NaHCO_3 ja tiatsidi/kaliumia säästävä diureetti
- Tyypin IV RTA
 - Yleensä lievä
 - Hyperkalemian hoito, perustaudin hoito
 - Hypoaldosteronismin hoito (fludrokortisoni) joskus

RTA:n epidemiologia ja merkitys

- Ilmaantuvuus ja vallitsevuus: ei kunnolla tiedossa
 - Sjögrenin sdr: 33%:lla RTA Siamopoulos et al, Clin. Rheumatol., 11(2),226–230
- Tyypin 1 RTA voi olla vakava
 - Yleensä perinnöllinen/sporadinen, dg jo lapsena
 - Mm. TAYS uusia tapauksia muutaman vuoden välein
 - Sekundaarinen tyypin 1 RTA voi olla lievempi ja epätäydellinen
 - Sjögrenin sdr, SLE, nivelreuma
 - Toisaalta ensimmäinen manifestaatio voi olla hypokalemiasta johtuva hengitys- tai nelirajahalvaus
- Tyypin 2 RTA on yleensä lievä – perustaudin oirekuva hallitsee
 - Myelooma ja monoklonaalinen gammopatia
 - Lapsilla kystinoosi, kertymäsairaudet
- Tyypin 4 RTA on yleinen mutta asidoosi on lievä
 - Hallitseva piirre on helposti kehittyvä hyperkalemia
 - läkäs diabeetikko, jolla käytössä NSAID/ACEi tai sartaani/muu K-tasoon vaikuttava lääke