

Zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej – osteopenia wcześniaków



Doc. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska
Kierownik Kliniki Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Dr n. med. Justyna Czech-Kowalska



WSTĘP

W trzecim trymestrze ciąży ma miejsce intensywny wzrost i mineralizacja układu szkieletowego płodu. W tym okresie stwierdza się najwyższą retencję minerałów, która wynosi odpowiednio 90–150 mg/kg/dobę wapnia (Ca) i 50–80 mg/kg/dobę fosforu (P). W organizmie donoszonego noworodka zmagazynowane jest ok. 30 g wapnia i 20 g fosforu, podczas gdy u dziecka urodzonego w 24 tygodniu ciąży ustrojowa zawartość Ca i P stanowi zaledwie 10–15% tej wartości. U noworodków urodzonych przedwcześnie dalszy rozwój układu szkieletowego przebiega w zmienionych warunkach środowiska zewnętrznego (poza jamą macicy występuje konieczność pokonania sił grawitacji). Ponadto wcześniaki rodzą się ze znacznie mniejszymi ilościami związków mineralnych zmagazynowanych w układzie szkieletowym, gdyż ominął je okres szczytowej akumulacji wapnia i fosforu w kościach. W tej grupie dzieci istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, a zwłaszcza osteopenii wcześniaków, w której dochodzi do zaburzenia procesu wzrostu i mineralizacji układu szkieletowego. W tkance kostnej wcześniaków stwierdza się współistnienie zmian patologicznych o różnym charakterze: **osteopenia**, **osteomalacja**, **krzywica**. **Osteopenia**, czyli zmniejszenie masy kostnej, w wyniku zmniejszenia grubości i/lub ilości beleczek kostnych oraz grubości warstwy korowej, powstaje na skutek niedostatecznej produkcji lub nadmiernej resorpcji tkanki kostnej. Tak istotne zmniejszenie masy kostnej prowadzi do znacznego pogorszenia wytrzymałości kości na obciążenie i zwiększonego ryzyka jej złamania. Towarzysząca **osteomalacja** charakteryzuje się obniżoną mineralizacją tkanki kostnej z powodu zaburzenia procesu wbudowywania Ca i P do macierzy białkowej kości. Średnia zawartość minerałów w układzie szkieletowym jest wówczas obniżona, a miękka kość staje się bardziej podatna na odkształcenie. Defekt mineralizacji dotyczy także chrząstki wzrostowej. Powoduje to jej bujanie, z zahamowaniem dalszej przebudowy w dojrzałą tkankę kostną (**krzywica**).

Częstość występowania w zależności od masy urodzeniowej:

- 20–30% – masa ciała <1500 g
- 50–60% – masa ciała <1000 g
- 70% – masa ciała <800 g

Etiologia

1. Niedostateczna podaż fosforanów (osteopenia hipofosfatemiczna) i/lub wapnia (osteopenia hipokalcemiczna)
 - całkowite żywienie parenteralne
 - żywienie enteralne:
 - ✓ pokarmem kobiecym
 - ✓ mlekiem początkowym
 - ✓ mieszankami mlecznymi eliminacyjnymi

2. Zmniejszona aktywność ruchowa
3. Czynniki ryzyka/dodatkové:
 - niedostateczna podaż białka
 - leki: diuretyki pętlowe, sterydy, metyloksantyny
 - przedłużona respiratoroterapia
 - kwasica metaboliczna
 - toksyczny wpływ glinu zawartego w roztworach do żywienia pozajelitowego

Objawy kliniczne – najczęściej w 6–12. tygodniu życia

1. Układ kostny

- spowolnienie tempa przyrostu na długość przy postępującym wzroście czaszki (dolichocephalia)
- rozmiękanie, spłaszczenie potylicy
- wydatne guzy czołowe
- duże ciemię przednie
- pogrubienie obrysów połączeń chrzęstno-kostnych stawów nadgarstkowych i łokciowych
- złamania patologiczne – w ciężkiej postaci choroby
- nie można wykluczyć negatywnego wpływu na budowanie szczytowej masy kostnej i zwiększonego ryzyka osteoporozy w okresie dorosłego życia

2. Układ moczowy

- kamica moczowa
- zwapnienia w nerkach
 - ✓ hiperechogenne brodawki nerkowe w badaniu USG
- zaburzenia funkcji cewek nerkowych
 - ✓ wielomocz
 - ✓ kwasica
 - ✓ glikozuria
- nadciśnienie tętnicze

3. Objawy zależne od hipofosfatemii

Układ nerwowy:

- obniżone napięcie mięśniowe
- arefleksja
- drżenia
- drgawki
- oczopląs
- śpiączka

Układ krwiotwórczy:

- niedokrwistość hemolityczna
- niedotlenienie tkanek (\downarrow 2,3 DPG)
- obniżenie chemotaksji i zdolności fagocytarnych leukocytów
- skrócenie czasu przeżycia trombocytów
- osłabienie retrakcji skrzepu

Układ mięśniowy:

- obniżone napięcie mięśniowe
 - ✓ spadek kurczliwości mięśni oddechowych – trudności w odłączeniu od respiratora
 - ✓ spadek kurczliwości mięśnia sercowego – niewydolność krążenia

4. Objawy zależne od hiperkalcemii

- brak apetytu, wymioty, zaparcia,
- słabe przyrosty masy ciała
- zaburzenia neurologiczne
 - ✓ obniżone napięcie mięśniowe,
 - ✓ wygórowane odruchy głębokie,
 - ✓ nadpobudliwość, śpiączka, drgawki
- zwapnienia w tkankach
- bradykardia, skrócenie QT w EKG
- powiększenie wątroby i śledziona

Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej

Obecnie nie ma jednego wiarygodnego testu diagnostycznego pozwalającego na rozpoznanie osteopenii wcześniaków, a powszechnie dostępne metody badawcze nie są wystarczająco czułe i wiele przypadków choroby nadal pozostaje nierozpoznanych.

1. Badania laboratoryjne podstawowe

● Ca, P, kreatynina we krwi i porcji moczu

- Ocena wydalania wapnia z moczem
 - ✓ Wskaźnik Ca/kreatynina w porcji moczu ($Ca_m/kreatynina_m$)

Norma

0–6 m.ż. <0,8 mg/mg (<2,24 mmol/mmol)

7–12 m.ż. <0,6 mg/mg (<1,68 mmol/mmol)

powyżej 2 r.ż. <0,2 mg/mg (<0,56 mmol/mmol)

Przeliczniki

Wskaźnik – mmol/mmol $\times 0,357 =$ mg/mg

Wskaźnik – mg/mg $\times 2,8 =$ mmol/mmol

Ca (mmol/l) $\times 4 =$ Ca (mg%)

Kreatynina (mg%) $\times 0,088 =$ kreatynina (mmol/l)

- Ocena wydalania fosforanów z moczem

- ✓ Wskaźnik P/kreatynina w porcji moczu ($P_m/kreatynina_m$)

Norma

1–12 m.ż. (donoszone) – 0,34–5,24 mg/mg (1,2–19 mmol/mmol)

2–18 tyg.ż. (wcześniaki 24–34 Hbd) – 1,0–9,7 mg/mg (2,7–26,7 mmol/mmol)

Przeliczniki

P (mmol/l) $\times 3,1 =$ P (mg%)

Kreatynina (mg%) $\times 0,088 =$ kreatynina (mmol/l)

Wskaźnik – mmol/mmol = 2,74 \times mg/mg

- TRP – wskaźnik resorpcji zwrotnej fosforanów

(TRP = $(1 - P_m/P_s \times kreatynina_s/kreatynina_m) \times 100\%$)

Norma

85–95% (<85% zwiększone wydalanie fosforanów – nadmierna podaż, nadczynność przytarczyc,

>95% – prawie całkowita resorpcja zwrotna fosforanów – zbyt mała podaż)

● Fosfataza zasadowa (FA)

- Test skreningowy na rozpoznanie osteopenii

Stwierdzenie wartości P poniżej 1,8 mmol/l wskazuje na obniżoną gęstość kości z wysoką specyficzną (96%), ale niestety z niską czułością (50%). Dodatkowe oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej i stwierdzenie wartości powyżej 900 IU/l pozwala zwiększyć specyficzną tego testu do 100%, a czułość do 70%.

2. Badania laboratoryjne specjalistyczne

- **25-hydroksywitamina D we krwi** (25OHD – mówi o zasobach ustrojowych witaminy D)
- **1,25-dwuhydroksywitamina D we krwi** ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – podwyższona przy niedoborach Ca, P oraz nadmiaru parathormonu – PTH)
- **Parathormon we krwi**
- **Markery obrotu kostnego** – markery tworzenia i resorpcji kostnej

Tab. 1. Diagnostyka różnicowa osteopenii wcześniaków

	Ca _s	Ca _m	Ca/krea.	P _s	P _m	TRP	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH	FA
Niedobór fosforu	↑ lub N	↑	↑	↓	↓	↑	N	↑	N lub ↓	↑
Niedobór wapnia	↓	N lub ↓	N lub ↓	↓	↑	↓	N	↑ lub N	N lub ↓	↑
Niedobór witaminy D	N lub ↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↑ lub ↓ lub N	N lub ↓	↑
Hiperwitaminoza D	↑ lub N	↑ lub N	↑ lub N	↑ lub N	↑ lub N	↓ lub N	↑	↓ lub N lub ↑	↓	N
Nadczynność przytarczyc	↑	↑	↑	↓	↑	↓	N	↑	↑	↑
Niedoczynność przytarczyc	↓	↓	↓	↑	↓ lub N	↑ lub N	N	↓ lub rzadko ↑	↓	N lub ↓

↓ – obniżone stężenie, ↑ – podwyższone stężenie, N – norma, Ca_s – wapń w surowicy (norma: 2,25–2,65), Ca_m – wapń w moczu, Ca/krea. – wskaźnik wapniowo-kreatyninowy w porcji moczu, P_s – fosfor w surowicy (norma: u noworodków 1,8–2,8 mmol/l, u niemowląt 1,5–2 mmol/l), P_m – fosfor w moczu, TRP – współczynnik cewkowej reabsorpcji fosforanów

Badania obrazowe w diagnostyce osteopenii wcześniaków

- Rtg nadgarstka** (ograniczeniem badania radiologicznego kości jest mała czułość metody, pozwalająca na uwidocznienie zmian patologicznych dopiero przy ubytku masy kostnej rzędu 30–40%).

Tab. 2. Stopnie zaawansowania osteopenii wg Koo

I stopień	zmniejszenie gęstości linii białej w przynasadach, zwiększenie przejrzystości kości w części położonej poniżej przynasady oraz ścięczenie warstwy korowej
II stopień	j.w. + nieregularne, postrzępione przynasady
III stopień	j.w. + złamania patologiczne

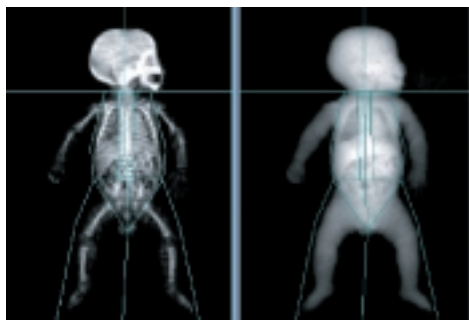
- Densytometria** (najczęściej wykorzystywana absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (Dual energy X-ray Absorptiometry – DXA).

■ Ocena statusu tkanki kostnej

- ✓ pomiar całkowitej zawartości minerałów w badanych kościach (BMC – bone mineral content [g]),
- ✓ gęstość kości (BMD – bone mineral density [g/cm^2]), która odpowiada zawartości minerałów na analizowanej powierzchni.

- Ocena składu ciała – zawartość tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej (masa mięśniowa), szkieletowej (masa kostna).
- Ocena wewnątrzmacicznego oraz postnatalnego procesu mineralizacji układu szkieletowego.
- U noworodków i niemowląt wykonuje się najczęściej pomiary dla całego szkieletu (Total Body – TB).

Ryc. Obraz pomiaru układu kostnego i tkanek miękkich wykonanego metodą DXA



Obraz pomiaru układu kostnego (lewy) i tkanek miękkich (prawy) wykonanego metodą DXA (Prodigy) u chłopca urodzonego w 24 tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 700 g. Badanie wykonano w wieku korygowanym 38 Hbd. Masa ciała w dniu badania 3270 g, długość ciała 47 cm. Wartość TBBMD wyniosła 0,185 g/cm², natomiast wartość TBBMC wyniosła 57,8 g.

Wyniki oznaczeń składu ciała z uwzględnieniem regionów prezentuje zamieszczona poniżej tabela.

Region	Composition								
	Tissue (%Fat)	Ceritile	T. Mass (kg)	Region (%Fat)	Tissue (g)	Fat (g)	Lean (g)	BMC (g)	Fat Free (g)
Left Leg	18,6	-	-	38,0	307	118	189	4,5	193
Left Trunk	15,0	-	-	14,9	857	129	728	7,2	736
Left Total	21,8	-	-	21,6	1 809	397	1 413	30,0	1 443
Right Arm	41,0	-	-	40,2	145	60	86	3,0	89
Right Leg	38,6	-	-	38,1	310	120	190	4,8	195
Right Trunk	15,1	-	-	15,0	739	112	627	6,6	634
Right Total	22,7	-	-	22,3	1 590	361	1 229	27,9	1 256
Arms	40,8	-	-	40,0	300	123	178	6,3	184
Leg	38,6	-	-	38,0	617	238	379	9,3	388
Trunks	15,1	-	-	14,9	1 596	241	1 356	13,8	1 370
Total	22,3	-	-	21,9	3 399	758	2 641	57,8	2 699

3. Ilościowe badanie ultradźwiękowe kości

- Opiera się na pomiarze prędkości wiązki ultradźwiękowej przebiegającej w kości (SOS – speed of sound).
- Prędkość rozprzestrzeniania się ultradźwięków oraz stopień ich rozproszenia i tłumienia są ściśle związane z właściwościami fizycznymi badanej kości, takimi jak: jej elastyczność, mikrostruktura oraz grubość warstwy korowej.
- U noworodków i niemowląt pomiary wykonuje się najczęściej w kości piszczelowej i kościach przedramienia.
- Zalety: brak narażenia na promieniowanie jonizujące, krótki czas badania, możliwość pomiarów przy łóżku pacjenta.

W praktyce klinicznej w diagnostyce oraz monitorowaniu osteopenii wcześniaków wykorzystuje się oznaczenia podstawowych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w surowicy krwi i porcji moczu co 1–2 tygodnie podczas hospitalizacji i co ok. 4 tygodnie po wypisaniu dziecka do domu, o ile wymaga ono



Ryc. Aparat do ilościowych badań ultradźwiękowych kości długich

suplementacji wapnia i fosforu lub w poprzednich wynikach stwierdzano odchylenia od normy. Wskazane jest również wykonanie badania USG nerek. Oznaczenie stężenia PTH, metabolitów witaminy D czy też wykonanie badania radiologicznego kości może być konieczne w przypadkach niejasnych, opornych na leczenie, czy też w zaawansowanych postaciach choroby ze złamaniami kości.

Postępowanie profilaktyczne

1. Zabezpieczenie podaży Ca i P na poziomie wartości z III trymestru ciąży do osiągnięcia masy ciała ok. 3–3,5 kg:
 - Ca – 90–150 mg/kg/d (2,3–3,6 mmol/kg/d)
 - P – 50–85 mg/kg/d (1,6–2,8 mmol/kg/d)
2. Ograniczenie/eliminacja dodatkowych czynników ryzyka
3. Aktywność ruchowa

Żywienie parenteralne – warunki maksymalnej mineralizacji kości

1. Jednoczasowa podaż preparatów Ca i P
2. Optymalne proporcje Ca:P = 1,3:1 – 1:1 (stosunek molowy); 1,7:1 – 1,3:1 (stosunek wagowy)
3. Preparaty fosforu
 - Glycophos (sól organiczna – wysoka rozpuszczalność)
 - 1 ml = 31 mg (1mmol) P, 2 mmol Na
 - Współczynnik rozpuszczalności Ca x P – roztwór stabilny <math><650 \text{ mmol}^2/\text{l}^2</math>
 - Addiphos (sól nieorganiczna – wysokie ryzyko wytrącenia się soli Ca–P z roztworu)
 - 1 ml = 62 mg (2 mmol P, 1,5 mmol K)
 - Współczynnik rozpuszczalności Ca x P – roztwór stabilny <math><100 \text{ mmol}^2/\text{l}^2</math> – wejście głębokie <math><72 \text{ mmol}^2/\text{l}^2</math> – wejście obwodowe
4. Preparaty wapnia
 - 10% Calcium Polfa: 1 ml = 9 mg (0,23 mmol)
 - CaCl₂ – nie polecany w okresie noworodkowym
5. Podaż witaminy D – 40 j.m./kg (Vitalipid N Infant lub N Adult – 1 ml/kg)

Żywienie enteralne

1. Pokarm kobiecy + wzmacniacz pokarmu kobiecego (Bebilon BMF) do masy ciała ok. 3–3,5 kg.
 - 1 torebka (Ca – 30 mg, P – 20 mg, Wit. D – 100 j.m.); 1 torebka/50 ml pokarmu.
2. Mieszanki mleczne dla wcześniaków do masy ciała ok. 3–3,5 kg (wyższa zawartość kalorii, białka i minerałów niezbędnych do budowania masy kostnej).
3. Posiłki uzupełniające >5 kg masy ciała.

Uzupełnianie Ca i/lub P drogą doustną

Preparaty wapnia podajemy między karmieniami (wstępna dawka ok. 50–70 mg 3–4x/dobę, mieszankę fosforanową dodajemy do pokarmu (najczęściej 4x1 ml co drugie karmienie u wcześniaków z masą ciała >1800 g i 4x0,5 ml u wcześniaków z masą ciała <1800 g). Po tygodniu kontroluje się badania biochemiczne i ewentualnie modyfikuje dawki. O skutecznej suplementacji Ca (P) świadczy stopniowa normalizacja stężenia Ca (P) w surowicy, wzrost wydalania Ca z moczem (zmniejszenie hiperkalciurii) oraz spadek (wzrost) wydalania fosforanów z moczem. Podaż fosforanów może prowadzić do hipokalcemii, stąd w hipofosfatemii z wyjściowo niskimi stężeniami Ca w surowicy (dolna granica normy) wskazana jest jednoczesna suplementacja Ca, jednakże po normalizacji kalciurii.

Preparaty Ca i P do stosowania enteralnego:

- 10% Calcium Polfa: 1 ml = 9 mg Ca
- Calcium syrop: 1 ml = 23 mg Ca
- Mieszanka fosforanowo-sodowa:
1 ml = 36 mg P, osmolalność – 1474 mOsm/l

Rp.

Natr. Phosphoricum monobas. 3,6

Natr. Phosphoricum bibas. 29,0

Ag. Dest. ad 200,0

M.f. sol.

Profilaktyczna podaż witaminy D

- 800–1000 IU/ dobę uwzględniając podaż z pokarmu (do czasu wypisu ze szpitala lub osiągnięcia wieku korygowanego 40 Hbd, następnie dawka jak dla dzieci donoszonych tj. 400 IU). Zawartość witaminy D w pokarmie kobiecym i mieszankach mlecznych podana jest w tabeli 3.

Tab. 3. Zawartość wybranych składników w 100 ml mleka

		Kalorie (kcal)	Białko (g)	Ca (mg)	P (mg)	Wit. D (IU)
	Pokarm kobiecy	71	1,8	30	15	1,5–8
	PK + Bebilon BMF	81	2,5	90	55	201,5–208
Mieszanki dla wcześniaków	Bebilon Nenatal	80	2,4	100	50	200
	Alprem LCPUFA	80	2,2	99	54	80
	Enfamil Premium Premature	68/81	2/2,4	81/97	45/53	68/80
Mleko dla wcześniaków po wypisie	Premcare (UK)	72	1,85	70	35	52
Dieta eliminacyjna	Bebilon pepti	66	1,6	52	26	60
	Nutramigen	68	1,9	63	42	40
	Mleko początkowe	67–70	1,2–1,5	41–57	21–32	40–56
	Mleko następne	67–78	1,8–2,5	80–109	66–69	56–76

Postępowanie w wybranych sytuacjach klinicznych

1. Hipofosfatemia + niskie wydalanie P z moczem (TRP>95%) z hiperkalciurią (wyniki świadczą o niedoborze fosforanów):
 - uzupełnić fosforany dożylnie lub doustnie, jeżeli dziecko jest karmione pokarmem kobiecym.
2. Hipofosfatemia + TRP<85% (zwiększone wydalanie fosforanów) z hipokalcemią lub granicznym stężeniem wapnia (wyniki świadczą o niedoborze wapnia lub/i witaminy D₃):
 - nie podawać fosforanów,
 - uzupełnić wapń doustnie, jeżeli dziecko jest karmione (nie dodawać do mleka),
 - przejściowo zwiększyć dawkę witaminy D₃, jeżeli są dowody na niedobory – optymalnie oznaczyć stężenie 25-OH-D.
3. Hiperkalcemia + P we krwi w normie:
 - zmniejszyć podaż Ca (odstawić Ca w płynach i.v., zastosować mieszankę o niższej zawartości Ca, u niemowlęcia wprowadzić 2 posiłki bezmleczne),
 - dodatkowe płyny obojętne doustnie, w ciężkiej hiperkalcemii nawodnienie dożylnie,
 - odstawić witaminę D₃,
 - ciężkie postacie – diureza forsowana, sterydy, Luminal (przy zatruciu witaminą D₃).
4. Hiperkalcemia + hipofosfatemia:
 - dodatkowe płyny,
 - odstawić witaminę D₃,
 - uzupełnić fosforany – ostrożnie (lepiej doustnie).
5. Hiperkalciuria + Ca we krwi norma + P we krwi dolna granica normy, TRP>95% (najczęściej u wcześniaków karmionych pokarmem kobiecym):
 - odstawić witaminę D₃,
 - fosforany per. os.
6. Hiperkalciuria + hipokalcemia:
 - hydrochlorotiazyd – 1–3 mg/kg/dobę w 2 dawkach – stosować bardzo ostrożnie – wcześniaki łatwo reagują odwodnieniem.

Podsumowanie

Wraz z postępowaniem neonatologii rośnie przeżywalność wcześniaków urodzonych z bardzo małą masą ciała, u których ryzyko wystąpienia zaburzeń w gospodarce Ca-P jest najwyższe. Wzrasta zatem zapotrzebowanie na wiedzę, szczególnie z zakresu profilaktyki i leczenia zaburzeń metabolizmu kostnego.