

076.07  
G 93

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MODOVA**

**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

Eva Gudumac Jana Bernic Angela Ciuntu

**Opinii și controverse privind metabolismul  
calciu-fosfor în boala renală cronică la copii**

**Compendiu**

**Chișinău  
2018**

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MODOVA**

**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

**Eva Gudumac Jana Bernic Angela Ciuntu**

**Opinii și controverse privind metabolismul  
calciu-fosfor în boala renală cronică la copii**

**Compendiu**

**751182**

SL2

**Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2018**

CZU 616.61-008.6-053.2(075)

G 94

Aprobat de Consiliul de Management al Calității al USMF  
„Nicolae Testemițanu”; proces-verbal nr. 3 din 28.02.2018

**Autori:**

*Eva Gudumac* – dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. al AȘM, Om Emerit

*Jana Bernic* – dr. hab. șt. med., prof. univ.

*Angela Ciuntu* – dr. hab. șt. med., conf. univ.

**Recenzenți:**

*Boris Curajos* – dr. hab. șt. med., prof. univ.

*Victoria Grosu* – dr. hab. șt. med., conf. univ.

Acest compendiu a fost elaborat în conformitate cu programul de instruire a studenților și rezidenților în cadrul Catedrei de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

**Redactor:** *Sofia Fleștor*

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII**

Gudumac, Eva.

Opinii și controverse privind metabolismul calciu-fosfor în boala renală cronică la copii: Compendiu / Eva Gudumac, Jana Bernic, Angela Ciuntu; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2018. – 21 p.: tab.

Bibliogr.: p. 19-20 (23 tit.). – 40 ex.

ISBN 978-9975-82-106-3.

616.61-008.6-053.2(075)

G 94

**ABREVIERI**

AAR – aportul alimentar de referință

BRC – boala renală cronică

Ca – calciu

CAKUT – anomalii congenitale ale rinichiului și tractului urinar

ESRD – boală renală cronică terminală

FCF-23 – factorul de creștere fibroblast-23

HPTS – hiperparatiroidism secundar

HUS – sindrom hemolitic-uremic

MMO – modificări mineral-osoase

ODR – osteodistrofie renală

P – fosfor

PTH – hormon paratiroidian

PTHR – receptori ai hormonului paratiroidian

RFG – rata filtrației glomerulare

SNSR – sindrom nefrotic steroid rezistent

ISBN 978-9975-82-106-3.

© CEP *Medicina*, 2018

© E. Gudumac, J. Bernic, A. Ciuntu, 2018

## 1. BOALA RENALĂ CRONICĂ

Boala renală cronică (BRC) a fost definită de NKF-KDOQI (*National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative din SUA*) prin prezența leziunilor renale (anomalii structurale sau funcționale renale, care implică modificări patologice la investigațiile de laborator sau imagistice) cu rata filtrației glomerulare (RFG) <60 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> timp de ≥3 luni.

BRC reprezintă un sindrom clinic-biologic nespecific, cu lezarea progresivă și definitivă a nefronilor și pierderea ireversibilă a funcției renale de menținere a homeostaziei.

Afectarea renală poate fi exprimată fie prin *leziuni anatomopatologice* evidențiate la biopsia renală, fie prin anomalii ale unor *teste de laborator* sanguine sau urinare, fie prin *modificării imagistice renale*.

**Epidemiologie.** În Europa, incidența BRC la copii este de aproximativ 11-12 cazuri la 1 milion de locuitori, în timp ce prevalența este de 55-60. Incidența și prevalența BRC sunt mai înalte la băieți, comparativ cu fetele, datorită frecvenței mai mari a anomaliiilor congenitale ale rinichiului și tractului urinar (CAKUT) la băieți.

În cele din urmă, rasa este un alt factor care afectează în mod specific epidemiologia BRC. În special, în America de Nord, incidența BRC este de 2-3 ori mai mare în cazul copiilor afro-americani, comparativ cu copiii din Caucaz, indiferent de sex. În Australia și Noua Zeelandă, riscul de ESRD este mai mare la copiii aborigenilor, comparativ cu restul populației pediatrice.

Cauzele primare ale BRC la copii diferă semnificativ de cele care sunt responsabile pentru adult. Principalii factori etiologici ai BRC la copii sunt determinați de CAKUT, sindromul nefrotic steroid rezistent (SNSR), glomerulonefrita cronică (de exemplu, nefrită lupică, sindrom Alport) și ciliopatii, care reprezintă aproximativ 49,1; 10,4; 8,1 și 5,3 % din cazuri, respectiv și pentru mai mult de 70% din toate cazurile de BRC la copil.

Tabelul 1

Etiologia BRC la copil

Studiul de referință	Cauzele BRC				Cauzele ESRD			
	NAPRTCS	Registrul italian	Registrul belgian	ANZDATA	Registrul ESPN/ ERAEDTA	Registrul renal UK	Registrul japonez	
Populație	BRC (RFG<75)	BRC (RFG<75)	BRC (RFG<60)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)	
Grupe de vârstă	0-20	0-19	0-19	0-19	0-15	0-15	0-19	
Pacienți	Înregistrați 1994-2007	Incidența 1990-2000	Incidența 2001-2005	Incidența 2003-2008	Incidența 2008	Incidența 2004-2008	Prevalența 1998	
Numărul de cazuri	7.037	1.197	143	369	499	428	582	
<b>Etiologie</b>								
CAKUT	3.361 (48%)	689 (58%)	84 (59%)	127 (34%)	182 (36%)	184 (43%)	208 (36%)	
Hipodisplazie și nefropatie de reflux	1.907	516	66	95		135	198	
Uropatie obstructivă	1.454	173	18	32		49	10	
Glomerulonefrite	993 (14%)	55 (5%)	10 (7%)	108 (29%)	76 (15%)	78 (18%)	130 (22%)	
SHU	141 (2%)	43 (4%)	9 (6%)	9 (2%)	29 (6%)		13 (2%)	

Continuare	Nefropatie ereditară	717 (10%)	186 (15%)	27 (19%)		112 (22%)	69 (12%)	
	Sindrom nefrotic congenital	75	13	5	7		15	34
	Boală de metabolismism			5		17	18	
	Cistinoză	104	22	2	4			2
	BRC	368 (5%)	101 (8%)	13 (9%)	25 (7%)	59 (12%)	49 (11%)	35 (6%)
	Insuficiență renală ischemică	158 (2%)	49 (4%)	3 (2%)	8 (2%)	11 (2%)		11 (2%)
	Diverse	1.485 (21%)	122 (10%)	10 (7%)	65 (18%)	52 (10%)	19 (4%)	83 (14%)
	Lipsa datelor sau date necunoscute	182 (3%)	40 (3%)		16 (4%)	37 (7%)	65 (15%)	34 (6%)

(Harambat, van Stralen K, Kim , Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children, *Pediatr. Nephrol*, 2012;27:363-373)

Cauze mai puțin frecvente ale BRC la copii sunt microangiopatiile trombotice (în special sindromul uremic hemolitic atipic), nefrolitiaza/nefrocalcinoza, tumora Wilms, bolile infecțioase și interstițiale și altele.

Tabelul 2

#### Frecvența factorilor etiologici în BRC

Factorii etiologici	Frecvența BRC	Etiologie	Frecvența cazurilor de BRC	Frecvența cazurilor de ESRD
Maladii glomerulare	6,8-20,5 %	SNSR Glomerulonefrita Microangiopatia trombotică (aHUS)	10,4% 8,1% 2,0%	15,2-24,3%
Cauze structurale și altele	56-57,6%	CAKUT Ciliopatiile Nefrolitiaza/nefrocalcinoza	49,1% 5,3% 1,6%	38,3-39,5%

(Francesca Becherucci, Rosa Maria Roperto, Marco Materassi, Paola Romagnani. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 2016; 9(4))

În timp ce anomaliile de structură (de exemplu, hipoplazia renală sau valvulele uretrei posterioare) predomină clar la pacienții mici, incidența glomerulonefritei crește la cei mai mari de 12 ani (tabelul 2).

Tabelul 3

#### Clasificarea BRC

(National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002)

Stadiile	Descrierea	RFG ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Stadiul I	Afectarea renală cu RFG normală	≥ 90
Stadiul II	Afectarea renală cu RFG ușor scăzut	60 - 89
Stadiul III	Scăderea moderată a RFG	30 - 59
Stadiul IV	Scăderea severă a RFG	15 - 29
Stadiul V	Insuficiență renală terminală	< 15

Tabelul 4.

## Prognosticul BRC în funcție de RFG și albuminurie (KDIGO, 2012)

Categoriile conform RFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descrierea și limitele			Categoriile albuminuriei persistente, descrierea și limitele		
			A1	A2	A3
			Normal până la moderat crescut < 30 mg/g <3mg/mmol	Moderat crescut 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Sever crescut >300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normal sau crescut	≥ 90	a	b	c
G2	Ușor scăzut	60-89	a	b	c
G3a	Ușor până la moderat scăzut	45-59	b	c	d
G3b	Moderat până la sever scăzut	30-44	c	d	d
G4	Sever scăzut	15-29	d	d	d
G5	Insuficiență renală	< 15	d	d	d

- a - risc scăzut, în lipsa altor markeri de boală renală, lipsa BRC,  
 b - risc moderat crescut  
 c - risc crescut  
 d - risc foarte crescut

## 2. BRC-MMO (MODIFICĂRI MINERAL-OSOASE)

Deregările metabolismului mineral în boala osoasă sunt unele din cele mai frecvente complicații la pacienții cu BRC. Deseori, ele se asociază cu morbiditate și mortalitate înalte, cu scăderea calității vieții și calcificării extrascheletice, având drept urmare creșterea mortalității de afecțiuni cardiovasculare.

Este demonstrat faptul că rinichii au un mare rol în homeostazia osoasă și minerală prin reglarea metabolismului calciului, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH), factorului de creștere fibroblast-23 (FCF-23) și

calcitriolului. Reglarea neadecvată a metabolismului mineral se atestă în debutul BRC și, ca urmare, se asociază modificări ale modelării osoase și remodelări.

În prezent, noul termen BRC-MMO este utilizat pentru a descrie tulburările clinice mai avansate, care sunt consecința dezechilibrelor sistemice legate de BRC în metabolismul mineral și osos.

*Tulburările sistemice* se manifestă prin prezența oricărei combinații sau a următoarelor trei condiții:

- 1) anomalii de laborator de calciu, fosfor anorganic, PTH sau vitamina D;
- 2) anomalii osoase în *turn-over*, mineralizare, volum, creștere liniară sau rezistență;
- 3) calcificarea vascularizării sau a altor țesuturi moi.

Osteodistrofia renală (ODR) este termenul specific utilizat pentru a reda patologia osoasă care apare ca o complicație a BRC, fiind o componentă a anomaliilor osoase în cadrul BRC. Tradițional, astfel de leziuni au fost definite în funcție de modificările în *turn-over*-ul osos, variind de la o cifră înaltă de *turn-over* osos (hiperparatiroidism secundar, fibroză, osteită) la leziuni de *turn-over* osos scăzut (boala osoasă adinamică și osteomalacia). Acest sindrom include trei mari anomalii histologice osoase:

- Osteita fibrochistică sau ODR cu *turn-over* înalt, indusă de HPTH.
- Boala osoasă adinamică sau osteodistrofia renală cu *turn-over* lent, dependentă sau nu de aluminiu.
- Boala osoasă mixtă (osteită fibroasă + osteomalacie).

ODR cu *turn-over* înalt (tip I, 5-30%) cuprinde două entități: osteita fibroasă și osteopatia mixtă.

*Osteita fibroasă* rezultă din hipersecreția de PTH. În afară de creșterea ratei de formare osoasă, îi este caracteristică și creșterea numărului de osteoblaste și osteoclaste, care conduc la creșterea suprafeței de resorbție și a suprafeței osteoide. Wang și colab. folosesc drept criterii de osteită fibroasă o arie de fibroză de peste 0,5% și o rată înaltă de formare osoasă.

*Osteopatia mixtă* – tipul cel mai frecvent de ODR (45-58%) – se caracterizează prin creșterea ariei de fibroză și a volumului substanței osteoide. Creșterea volumului poate fi cauzată fie de creșterea suprafeței osteoide (ca în osteita fibroasă), fie de creșterea grosimii stratului osteoid, fie de ambele mecanisme. Conceptul de osteopatie mixtă a fost desemnat pentru

asocierea dintre osteita fibroasă și osteomalacie și presupune o creștere a grosimii stratului osteoid. Și totuși, *criteriile folosite de Wang pentru osteopatia mixtă sunt: creșterea peste 0,5% a ariei de fibroză și creșterea volumului substanței osteoide >15%*.

*ODR cu turn-over lent* (tip II, 5-20%) include osteomalacia și osul adinamic sau aplastic. Criteriul de diagnosticare este scăderea ratei de formare osoasă, iar criteriul de diferențiere – grosimea stratului osteoid, care este crescută în osteomalacie (>9 micrometri) și normală sau scăzută în osul adinamic.

Diagnosticul pozitiv al ODR se va stabili numai prin biopsie osoasă, urmată de o analiză histomorfometrică osoasă standardizată, cu utilizarea unui sistem de clasificare unificat, care include parametrii: *turn-over-ul*, mineralizarea și volumul.

Tradițional, astfel de leziuni au fost definite în funcție de modificările din *turn-over-ul* osos, variind de la o valoare înaltă a *turn-over-ului* osos (hiperparatiroidism secundar, fibroză osteitică) până la o valoare scăzută a *turn-over-ului* osos (boala osoasă adinamică și osteomalacia). Modificările ce au loc în mineralizarea și volumul scheletului de asemenea sunt frecvente la pacienții cu BRC. Ele pot fi cauza unor fracturi, deformări scheletice și creșterii insuficiente, care persistă în ciuda normalizării *turn-over-ului* osos.

Histomorfometria osoasă continuă să fie standardul de aur pentru evaluarea a trei aspecte esențiale ale histologiei osoase: *turn-over-ul*, mineralizarea și volumul scheletului.

### 3. IMPACTUL TULBURĂRILOR MINERALE ȘI OSOASE ASOCIATE CU BRC

Modificările minerale și osoase asociate cu BRC pot fi:

- *immediate sau precoce* (dezechilibrul fosfat/calciu în ser);
- *tardive* (retardul de creștere, ODR, fracturile, calcificările vasculare, morbiditatea și mortalitatea înalte).

*Consecințele imediate* ale tulburărilor mineral-osoase sunt, de fapt, cele care determină apariția și evoluția manifestărilor tardive, având repercusiuni directe asupra calității vieții.

Calciul este al cincilea element mineral cu o pondere mare în corpul uman, de aproximativ 1000 g la adulți. Astfel, calciul este cel mai abundent

mineral din corpul uman și constituie aproximativ 2% din greutatea lui. Mineralul este mai bine cunoscut pentru rolul său în formarea și menținerea tăriei oaselor, deoarece aproximativ 99% din calciul din corp intră în componența scheletului. Restul (1%) se află în sânge și în celule.

Deși reprezintă un mic procent din greutatea organismului, această cantitate infimă este vitală pentru supraviețuire, deoarece este necesară contractibilității mușchilor inimii și reglării băților cardiace.

În cazul în care concentrația calciului în sânge scade prea mult, glandele paratiroide secretă un hormon, numit *parathormon*, care scoate calciul stocat în oase. Pe de altă parte, atunci când concentrația calciului în sânge crește prea mult, calcitonina este secretată de glanda tiroidă. Aceasta determină depozitarea calciului în oase și scade absorbția acestuia în intestin.

Copilăria și adolescența sunt perioade critice pentru achiziționarea masei osoase. La copiii sănătoși, concentrația calciului în schelet crește de la aproximativ 25 g până la 1000 g la vârsta de adult. Aproximativ 25% din masa scheletului este achiziționată în decurs de 2 ani, când are loc o creștere staturală intensă. Rata medie de creștere a nivelului calciului la adolescenții sănătoși (băieți și fete) atinge deja un maxim de 359 și, respectiv, 284 mg/zi.

**Necesitățile de calciu** depind de starea metabolismului acestuia, care este reglementat de trei mecanisme principale:

- absorbția intestinală;
- reabsorbția renală;
- *turn-over-ul* osos.

#### Funcțiile biologice ale Ca<sup>2+</sup>

*Extracelular:*

- Mineralizare osoasă (face oasele puternice și solide).
- Excitabilitate.
- Fortificarea membranei celulare.
- Coagulare.

*Intracelular:*

- Activare neuronală.
- Contractibilitate musculară.
- Secreție hormonală.
- Activare enzimatică.
- Creștere celulară.

*Reglarea homeostaziei calciului seric* se face printr-un feedback hor-

monal negativ rapid, implicând concentrația Ca ionizat în ser și secreția de parathormon.

Scăderea concentrației Ca în ser inactivează receptorii de calciu din celulele paratiroide (CaR) și crește secreția de PTH, ceea ce restabilește nivelul Ca în ser, activând receptorii de PTH (PTHrP) din țesutul osos, pentru a crește resorbția Ca, iar din rinichi – pentru a crește reabsorbția Ca în tubii renali.

În rinichi, creșterea secreției de PTH amplifică efectul de restabilire a homeostaziei Ca prin creșterea secreției de 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25D). Secreția sporită a 1,25D activează receptorii vitaminei D la nivelul intestinului, amplificând absorbția activă, local, și reabsorbția Ca la nivelul oaselor.

Există 4 sisteme de reglare a nivelului Ca:

- 1) receptorul de calciu sensibil;
- 2) parathormonul;
- 3) Vitamina D<sub>3</sub> activată;
- 4) Calcitonina.

**Receptorul de calciu sensibil** este activat de hipercalcemie și inhibat de hipocalcemie.

• **Paratiroide**

- În hipocalcemie → creșterea nivelului parathormonului.
- În hipercalcemie → scăderea nivelului parathormonului.

• **Rinichi (ansa Henle)**

- În hipercalcemie → scăderea reabsorbției de Ca.

• **Os**

- Inhibă activitatea osteoclastelor.
- Stimulează activitatea osteoblastelor.

• **Tiroida**

- În hipercalcemie stimulează calcitonina și osteogeneza.

• **Calcitriolul (1,25-dihidroxi-vitamina 3D)**

- Stimulat de parathormon.
- Inhibat de hipercalcemie, hiperfosfatemie.

**Principalele mecanisme-țintă de intervenție**

1. Mobilizarea calciului din oase (demineralizare) – efect mediat prin PTH.
2. Creșterea absorbției Ca<sup>2+</sup> la nivelul intestinului.

Deci, hipocalcemia este o caracteristică clasică a BRC netratate, parțial datorată diminuării absorbției gastrointestinale de calciu din cauza deficienței de vitamina D, ceea ce, implicit, perturbă homeostazia fosforului în ser.

*Hipocalcemia* provoacă hiperparatiroidismul secundar (SHPT) și osteodistrofia renală.

**Homeostazia fosforului** în organism a fost studiată mai puțin decât cea a calciului. Parțial, pentru că izotopii de fosfor se supun mai greu studiilor kinetice, dar și pentru că se considera că fosforul este doar un însoțitor al fluxurilor de calciu din intestin și oase.

*Sistemul hormonal care reglează homeostazia fosforului* implică doi hormoni principali:

- 1) factorul de creștere a fibroblastelor-23 (FGF-23);
- 2) complexul FGF/receptor Klotho, PTH și PTHrP.

**Homeostazia fosforului în organism este dependentă de homeostazia calciului în ser la nivelul rinichilor.**

- Nivelul P în ser este reglat prin feedback hormonal negativ, implicând concentrația P în ser și secreția factorului de creștere a fibroblastelor 23 (FGF-23) de către celulele osoase.

- Scăderea nivelului P în ser conduce la scăderea secreției de FGF-23, ceea ce restabilește nivelul P în ser prin creșterea reabsorbției la nivelul tubulilor renali. De asemenea, crește secreția renală de 1,25D, amplificând astfel absorbția P în intestine.

- În cazul creșterii nivelului P în ser, are loc procesul invers.

**Modificările homeostaziei Ca-PTH** de asemenea au un impact major asupra nivelului P în ser, dar nu prin feedback negativ, deoarece nivelul P seric nu reglează direct secreția de PTH. Schimbările induse de Ca în secreția de PTH provoacă modificarea nivelului P în ser prin reglarea reabsorbției P în tubii renali.

Consecințele hiperfosfatemiei sunt următoarele:

- scăderea concentrației ionilor de calciu și amorsarea hiperparatiroidismului secundar;
- favorizarea calcificărilor ectopice consecutive creșterii produsului [Ca<sup>2+</sup>]<sub>x</sub>[PO<sup>3-</sup>];
- favorizarea disocierii oxihemoglobinei datorită creșterii 2,3-DPG intraeritocitar.

Hiperfosfatemia accentuează hipocalcemia, care, la rândul său, stimulează secreția paratiroidiană de PTH.



### **Dereglarea metabolismului fosfor-calcium**

Clinic, ODR se manifestă prin osteomalacie latentă, osteoclazie cu fibroză, forme mixte, osteoscleroză, calcificări metastazice (pseudogută calcică, hiperemie conjunctivală, prurit cutanat) și polidipsie, poliurie cu nicturie.

*Biologic* – prin absorbție scăzută a calciului în intestine, hipocalcemie cu hipocalciurie, hiperfosfatemie cu hipofosfaturie, fosfataza alcalină scăzută, nivelul înalt al Ca și al PTH.

*Radiologic*, apar modificări caracteristice, în funcție de forma anatomică.

*Morfologic*. Biopsia osoasă pune în evidență leziuni de osteomalacie, osteoclazie sau asocierea lor.

Dacă BRC apare în perioada de creștere, ea se manifestă prin oprirea procesului de creștere, cu apariția *nanismului renal*. Nanismul renal apare în a doua copilărie, este proporțional, armonios, nu afectează inteligența, pubertatea. Radiografiile oaselor pun în evidență întârzierea maturării scheletului.

În concluzie, în BRC există următoarele mecanisme de reglare a concentrației calciului și fosfaților în ser:

- funcția renală scăzută – scade excreția fosfaților în rinichi;
- creșterea fosfatemiei – scade concentrația ionilor de Ca;
- hipocalcemia stimulează secreția de PTH, cu următoarele acțiuni asupra rinichiului:
  - creșterea nivelului fosfaturiei;
  - creșterea retenției de calciu;
  - stimularea hidroxilării vitaminei D<sub>2</sub>;
  - stimularea de către vitamina D<sub>3</sub> a absorbției calciului în intestine;
  - PTH crește resorbția osoasă și determină ODR și calcificări ectopice.

### **4. DIAGNOSTICUL BRC-MMO: ANORMALITĂȚI BIOCHIMICE**

Conform ghidului KDIG, se recomandă monitorizarea nivelului Ca, P și PTH în ser și activitatea fosfatazei alcaline, începând cu stadiul G3a al BRC.

- La copii se recomandă monitorizarea acestor indicatori începând cu stadiul G2 al BRC.
- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D, este rezonabil ca

frecvența monitorizării nivelului Ca, P și PTH în ser să se bazeze pe prezența și gradul alterării renale și pe rata de progresare a BRC.

### **Intervalele rezonabile de monitorizare**

- În BRC de stadiile G3a-G3b: nivelurile calciului și fosforului în ser se vor monitoriza la fiecare 6-12 luni; nivelul PTH – în funcție de nivelul de referință individual, cât și de rata de progresare a BRC.

- În BRC de stadiul G4: nivelurile calciului și fosforului în ser vor fi monitorizate la fiecare 3-6 luni, iar nivelul PTH – la fiecare 6-12 luni.

- În BRC de stadiul G5, inclusiv G5D: nivelurile calciului și fosforului în ser se vor monitoriza la fiecare 1-3 luni, iar nivelul PTH – la fiecare 3-6 luni.

- În BRC de stadiile G4-G5D, monitorizarea activității fosfatazei alcaline se va efectua la fiecare 12 luni sau mai des, în prezența nivelului înalt al PTH.

- La pacienții cu BRC care urmează tratament și la cei cu anomalii biochimice, este rezonabil să se majoreze frecvența evaluării, pentru a monitoriza eficacitatea tratamentului sau efectele adverse.

- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D, nivelurile de 25(OH)D (calcidiol) ar putea fi determinate și reevaluate în funcție de valorile de referință individuale și de intervențiile terapeutice.

- Deficitul și insuficiența vitaminei D pot fi corectate în conformitate cu strategia de tratament recomandată populației generale.

### **5. DIAGNOSTICUL BRC-MMO: SISTEMUL OSOS**

- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D cu dovezi de MMO și/ sau factori de risc pentru osteoporoză, se recomandă testarea densității mineral-osoase, pentru a evalua riscul de fractură, deoarece rezultatele ar putea influența deciziile terapeutice.

- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D este rezonabil să se efectueze o biopsie osoasă, pentru a cunoaște gradul osteodistrofiei renale, care ar putea influența deciziile terapeutice.

- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D se recomandă ca evaluările PTH sau fosfatazei alcaline specifice osoase să fie estimate pentru evaluarea bolii osoase, deoarece valorile semnificativ înalte sau scăzute prezic *turn-over*-ul osos bazal.

- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D nu se recomandă evalua-

rea de rutină a markerilor osoși ai *turn-over*-ului sintezei colagenului și resorbției.

- În cazul sugarilor cu BRC de stadiile G2-G5D, se recomandă să li se evalueze înălțimea cel puțin o dată în trimestru, iar copiilor cu BRC de stadiile G2-G5D trebuie să li se evalueze creșterea liniară cel puțin o dată pe an.

#### 6. TRATAMENTUL NIVELURILOR ANORMALE ALE CALCIULUI, FOSFORULUI ȘI VITAMINEI D ÎN BRC-MMO

Regimul dietetic are drept scop menținerea unei stări de nutriție optime pentru a favoriza creșterea, aducerea la valori cât mai apropiate de normal a unor constante biologice, cum ar fi ureea și fosforul, asigurarea unui echilibru acido-bazic eficient și, dacă e posibil, încetinirea evoluției progresive a insuficienței renale. Mai multe studii, efectuate la sugar și la copilul mic diagnosticat cu BRC, au arătat o relație directă între creșterea în lungime și consumul energetic, fapt ce încurajează recomandările privind un aport energetic înalt pentru aceste categorii de vârstă.

**În scopul scăderii nivelului înalt al fosfatului și menținerii nivelului calciului în ser, tratamentul MMO se va baza:**

- la copiii cu BRC de stadiile G3a-G5D – pe determinarea în ser a concentrațiilor fosfatului, calciului și PTH, evaluate paralel;
- la copiii cu BRC de stadiile G3a-G5D – pe scăderea nivelului înalt al fosfatului până la valorile lui normale;
- la copiii cu BRC de stadiile G3a-G5D – pe menținerea nivelului calciului în ser în limite normale, adecvate vârstei.

#### **Necesarul și ajustarea aportului de calciu, fosfor și vitamina D**

- Pentru a combate ODR și hiperparatiroidismul secundar, este necesar un aport adecvat de **calciu, fosfor și vitamina D**.
- Aportul alimentar de calciu este de 300-600 mg/zi, în funcție de vârstă și de aportul proteic. Se completează prin aport medicamentos până la 0,5-1 g/m<sup>2</sup>/24 h.
- Vitamina D se administrează în profilaxia osteodistrofiei renale, în formă hidroxilată – 1-hidroxi- sau 1-25 dihidroxicolecalciferol.

Unele studii mai recente recomandă, la copilul mai mare, administrarea paricalcitolului – activator al receptorilor de vitamina D.

#### **Calciul**

- La copiii cu BRC de stadiile 2-5 și 5D, aportul total oral și/sau enteral de calciu din surse nutriționale și chelatori de fosfat trebuie să fie în limitele de 100-200% din valoarea aportului alimentar de referință (AAR) pentru calciu în funcție de vârstă.

#### **Vitamina D**

- La copiii cu BRC de stadiile 2-5 și 5D, nivelul 25-hidroxitamini D în ser trebuie măsurat o dată în an.
- Dacă nivelul 25-hidroxitamini D în ser este sub 30 ng/ml (75 nmol/l), se recomandă suplimentarea cu vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) sau cu vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol).
- În faza de repleție, nivelul calciului total corectat și al fosforului în ser trebuie măsurat după o lună de la inițierea sau schimbarea dozei vitaminei D; în continuare – cel puțin o dată la 3 luni.
- După atingerea nivelului de saturație a organismului cu vitamina D, se recomandă suplimentarea continuă cu vitamina D și monitorizarea anuală a nivelului 25-hidroxitamini D în ser.
- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D, deciziile terapeutice referitoare la scăderea concentrației de fosfat trebuie să se bazeze pe nivelul fosfatului în ser, progresiv sau persistent crescut.
- La copiii cu BRC de stadiile G3a-G5D, este rezonabil ca alegerea tratamentului pentru scăderea nivelului fosfatului în ser să se bazeze pe concentrațiile calciului în ser.
- La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5D, în tratamentul hiperfosfatemiei se va recomanda limitarea aportului de fosfat dietetic – în monoterapie sau în combinație cu alte tratamente.
- La îndeplinirea recomandărilor referitoare la regimul dietetic, este rezonabil să se ia în considerare și sursa de fosfat (de exemplu, animalieră, vegetală, aditivi).
- La pacienții cu BRC de stadiul G5D, în tratamentul hiperfosfatemiei persistente se recomandă accelerarea eliminării fosfatului dialitic.

#### 7. TRATAMENTUL NIVELURILOR ANORMALE ALE PTH ÎN BRC-MMO

Patogenia HPTS este complexă și determinată de mai mulți factori:

- deficitul de vitamina D;
- hipocalcemie;

751182

- hiperfosfatemie.

Deficitul de calcitriol are drept consecință scăderea absorbției calciului în intestine; care, la rândul său, poate duce la hipocalcemie – un stimulent major pentru secreția de PTH.

La pacienții cu BRC de stadiile G3a-G5, care nu sunt la tratament cu dializă, nivelul optim al PTH nu este cunoscut. Cu toate acestea, se recomandă ca pacienților cu niveluri de PTH progresiv sau persistent crescute peste limita superioară de referință să li se evalueze factorii modificabili, inclusiv hiperfosfatemia, hipocalcemia, aportul înalt de fosfat și deficitul de vitamina D.

- La copii, analogii de calcitriol și vitamina D pot fi utilizați pentru a menține nivelurile calciului în ser în intervalul normal adecvat vârstei.
- La pacienții cu BRC de stadiul G5D, se recomandă menținerea nivelurilor de PTH în intervalul de aproximativ 2-9 ori peste limita superioară normală recomandată.
- Se recomandă ca modificările semnificative ale nivelurilor de PTH, atât în sensul creșterii, cât și al descreșterii, să determine inițierea sau schimbarea terapiei, pentru a evita abaterile de la intervalul dat.
- La copiii și adolescenții cu BRC de stadiul G2-G5D și cu deficit de înălțime, se recomandă tratamentul cu hormon de creștere recombinant uman, atunci când se dorește o creștere suplimentară, după abordarea, mai întâi, a malnutriției și anomaliilor biochimice ale MMO .

## BIBLIOGRAFIE

1. Afshin Safaei-Asl *Challenging look at therapeutic trend of chronic kidney disease–mineral bone disorder in children*. Journal of Parathyroid Disease, 2018,6(1), p. 5–6.
2. Ardissino G, Daccò V, Testa S et al. *Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project*. Pediatrics 2003; 111 (4 Pt 1): p. 382.
3. Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, et al. *Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass*. J Bone Miner Res., 2011, vol. 26, p.1729-1739.
4. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, et al. *Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions*. J Clin Densitom. 2014, vol. 17, p. 281-294.
5. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, et al. *Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients*. BMC Nephrol. 2013, vol. 14, p. 14.
6. *Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)* Kidney International Supplements, 2017, vol. 7, p. 1-59.
7. Denburg MR, Tsampalieros AK, de Boer IH, et al. *Mineral metabolism and cortical volumetric bone mineral density in childhood chronic kidney disease*. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98, p. 1930-1938.
8. ESPN/ERA-EDTA registry. *European registry for children on renal replacement therapy*. www.espn-reg.
9. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. *Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD008327.
10. Hanudel MR, Salusky IB. *Treatment of pediatric chronic kidney disease-mineral and bone disorder*. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15, p. 198-206.
11. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al. *Epidemiology of chronic kidney disease in children*. Pediatr Nephrol 2012; 27, p. 363–373.
12. KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney Int Suppl 2013; 3:1, p. 3-8.

13. Mario Cozzolino Pablo Ureña-Torres Marc G. Vervloet Vincent Brandenburg Jordi Bover David Goldsmith Tobias E. Larsson Ziad A. *MassySandro. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2014, vol. 29, Issue 10, p. 1815-1820.
14. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. *Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, Kidney Int, 2006, vol. 69, p. 1945-1953.
15. NAPRTCS: 2008 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2008. <https://web.emmes.com/study/ped/announce.htm>
16. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1.
17. Nina Battelino, Rina Rus, Gregor Novljan. *Nutritional requirements in children with chronic kidney disease*. Clinical Nutrition ESPEN, 2016, vol. 14, p. 44-46.
18. Saran R, Li Y, Robinson B et al. *US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States*. Am J Kidney Dis 2015; 66 (1 Suppl 1).
19. *USRDS 2016 Annual Report. ESRD among children, adolescents, and young adults*. [www.usrds.org/2016/view/v2\\_08.aspx](http://www.usrds.org/2016/view/v2_08.aspx)
20. Vivante A, Hildebrandt F. *Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease*. Nat Rev Nephrol., 2016; 12, p. 133-146 .
21. Webb NJ, Lerner G, Warady BA, Dell KM, Greenbaum LA, Ariceta G, et al. *Efficacy and safety of paricalcitol in children with stages 3 to 5 chronic kidney disease*. Pediatr Nephrol., 2017; 32(7), p.1221-32.
22. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ, Elashoff R, et al. *Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism*. Kidney Int. 2011;79, p. 112-9.
23. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J et al. *CKiD (CKD in children) perspective cohort study: a review of current findings*. Am J Kidney Dis 2012; 60, p.1002-1011.
24. Francesca Becherucci, Rosa Maria Roperto, Marco Materassi, Paola Romagnani. *Chronic kidney disease in children*. Clin Kidney J. 2016; 9(4) p. 583-591

## CUPRINS

ABREVIERI.....	3
1. BOALA RENALĂ CRONICĂ.....	4
2. BRC-MMO (MODIFICĂRI MINERAL-OSOASE).....	8
3. IMPACTUL TULBURĂRILOR MINERALE ȘI OSOASE ASOCIATE CU BRC.....	10
4. DIAGNOSTICUL BRC-MMO: ANORMALITĂȚI BIOCHIMICE.....	14
5. DIAGNOSTICUL BRC- MMO: SISTEMUL OSOS.....	15
6. TRATAMENTUL NIVELURILOR ANORMALE ALE CALCIULUI, FOSFORULUI ȘI VITAMINEI D ÎN BRC-MMO.....	16
7. TRATAMENTUL NIVELURILOR ANORMALE ALE PTH ÎN BRC- MMO.....	17
BIBLIOGRAFIE.....	19