

Kostní a minerálová nemoc asociovaná s chronickým onemocněním ledvin u malých dětí

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

SOUHRN

Kostní a minerálová nemoc asociovaná s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD) představuje jednu z nejzávažnějších komplikací chronického onemocnění ledvin (CKD). Časná diagnostika a adekvátní terapie CKD-MBD jsou obzvláště důležité v dětském věku, kdy dochází k vývoji skeletu a cévního systému. Naprosto zásadní v terapii CKD-MBD jsou dietní doporučení, v současnosti máme navíc k dispozici řadu přípravků, kterými můžeme vývoj CKD-MBD ovlivnit. V případě perzistentní nekontrolovatelné hyperparatyreózy je ke zvážení zahájení dialýzy, výjimečně je nutno přistoupit k paratyreoidektomii. V tomto přehledovém článku jsou shrnuta aktuální doporučení pro přístup k malým dětem s CKD-MBD.

KLÍČOVÁ SLOVA: cinakalcet – CKD mineral and bone disorder – děti – dialýza – kostní metabolismus – sekundární hyperparatyreóza – vazač fosforu

Úvod

Kostní metabolismus představuje kontinuální proces novotvorby a mineralizace kosti osteoblasty a současně probíhající resorpce a remodelace kosti osteoklasty. Remodelace kosti je závislá nejen na interakci kostních buněk, ale i minerálů, některých hormonů a dalších faktorů, jako je svalová aktivita a hmotnostní zatížení kostí. Dětství a adolescence jsou zásadním obdobím pro formování zdravého skeletu i cévního systému. Právě v dětském věku může porucha regulace kostního metabolismu vést k růstovému selhávání, kostním deformitám a v neposlední řadě k postižení kardiovaskulárního systému. Ledviny hrají důležitou roli v regulaci minerálové a kostní homeostázy. Mají zásadní vliv na metabolismus vápníku i fosforu, fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23) a na tvorbu aktivovaného vitamínu D. Také účinek parathormonu (PTH) se projeví působením na ledviny ovlivněním vstřebávání minerálů. Recentně byla publikována doporučení Evropské společnosti pro dětskou nefrologii pro diagnostiku a léčbu kostní a minerálové nemoci asociované s chronickým onemocněním ledvin, z anglického chronic kidney disease-metabolic bone disease (CKD-MBD) u malých dětí.¹ Předmětem tohoto sdělení je shrnout současný přístup k diagnostice a léčbě CKD-MBD právě u dětí nejnížší věkové kategorie.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je v dětském věku definováno jako ireverzibilní renální strukturální nebo funkční postižení trvající po dobu alespoň tří měsíců, které je spojeno s progresivní ztrátou funkce ledvin. Dle závažnosti jej lze rozdělit do pěti stadií (**tab. 1**).² Hodnotí se také albuminurie. Děti mladší dvou let mají nižší glomerulární filtraci, a proto pro ně používáme jiné normální hodnoty.

TAB. 1 Rozdělení chronického onemocnění ledvin dle závažnosti u dětí starších dvou let

| Stadium CKD | GFR (ml/min/1,73 m ²) | Funkce ledvin |
|-------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Stadium 1 | ≥ 90 | Normální nebo zvýšená |
| Stadium 2 | 60–89 | Mírně snížená |
| Stadium 3a | 45–59 | Mírně až středně snížená |
| Stadium 3b | 30–44 | Středně až těžce snížená |
| Stadium 4 | 15–29 | Těžce snížená |
| Stadium 5 | < 15 | Selhání ledvin |

CKD – chronické onemocnění ledvin; GFR – glomerulární filtrace.

Patologický vliv CKD na metabolismus elektrolytů, vitamínu D, hormonů a stav kostí shrnujeme pod pojmem CKD-MBD. Definujeme jej jako přítomnost alespoň jedné z následujících patologií:³

- ▮ abnormality metabolismu kalcia, fosforu, PTH, FGF23 a vitamínu D;
- ▮ abnormality kostního obratu, mineralizace, objemového růstu či síly kosti;
- ▮ extraskeletální kalcifikace.

Renální osteodystrofie charakterizuje změny v kostní morfologii, které vznikly následkem CKD. Rozeznáváme čtyři subtypy renální osteodystrofie:⁴

- ▮ osteitis fibrosa cystica – typicky následek elevace hodnot PTH, vysoký kostní obrat, zvýšení počtu i aktivity osteoblastů i osteoklastů, progresse fibrózy dřene;
- ▮ adynamická kostní nemoc – vzniká obvykle následkem přílišné suprese PTH, nízký kostní obrat, snížení počtu i aktivity osteoblastů a osteoklastů;
- ▮ osteomalacie – snížená mineralizace kosti, může být spojena s vysokým i nízkým kostním obratem, zvýšený objem osteoidu;
- ▮ smíšená uremická osteodystrofie – kombinace osteitis fibrosa cystica a osteomalacie, vysoký kostní obrat a abnormální mineralizace.

Patogeneze CKD-MBD

Prvotní spouštěcí mechanismus není vždy zcela jasný, ale u části pacientů dochází již v časných stadiích CKD k elevaci hodnot fosfaturického hormonu FGF23. V této době je koncentrace fosforu i PTH v séru ještě obvykle v normě. S další progresí CKD elevace koncentrace FGF23 způsobuje zvýšenou exkreci fosforu a sníženou syntézu aktivního 1,25-dihydroxyvitamínu D, což vede ke sníženému vstřebávání kalcia a fosforu. V patogenezi se dále uplatňuje další fosfaturický hormon – PTH, který současně stimuluje syntézu 1,25-dihydroxyvitamínu D, jenž zvyšuje enterální absorpci kalcia i fosforu. Vlivem působení FGF23 jsou ale koncentrace 1,25-dihydroxyvitamínu D snižované, což spolu se sníženou koncentrací kalcia v séru

vede ke zvýšení hodnot PTH. Kostní tkáň se stává rezistentní k působení 1,25-dihydroxyvitamínu D i působením uremických toxinů.⁵ Následkem hyperparatyreózy dochází ke zvýšení kostního obratu a k resorpci a demineralizaci kosti. Současně pozorujeme vzhledem ke zvýšeným koncentracím kalcia a fosforu v séru jejich ukládání do stěny cév a do měkkých tkání.⁶

Vyšetření dítěte s podezřením na CKD-MBD

Po odebrání anamnézy se ve fyzikálním vyšetření zaměřujeme na příznaky kostní nemoci. Zajímá nás délka/výška, hmotnost a obvod hlavy dítěte, hodnoty v čase zaznamenáváme do růstových grafů. Posuzujeme psychomotorický vývoj dítěte. Pátráme po případných kostních deformitách či po známkách rachitidy, jako jsou rozšířená zápěstí, zesílení přechodu kostěné a chrupavčité části žeber (rachitický růženeč), cirkulární rýha deformující distální část hrudníku (Harrisonova rýha), deformity dlouhých kostí v době, kdy mají končetiny již funkční zapojení. Současně jsou nutné pravidelné kontroly biochemických ukazatelů CKD-MBD. U dětí s CKD 2. a vyššího stupně odebíráme krev k posouzení koncentrací kalcia v séru včetně ionizované formy, fosforu, alkalické fosfatázy, 25(OH)vitamínu D, PTH a bikarbonátu. K hodnocení bychom měli používat věkově vázané normy, protože např. potřeba kalcia je v určitých obdobích vyšší (v prvním roce života a v pubertě). Intenzivní dialýza může vést k chronické hypokalcemii, hypofosfatemii s následkem nedostatečné mineralizace kostí, může tak dojít ke vzniku rachitidy.⁷ Frekvenci kontroly parametrů kalciumfosfátového metabolismu u malých dětí s CKD ukazuje **tabulka 2**.

Vzhledem k postupné hormonální regulaci by se koncentrace PTH neměly hodnotit před jedním měsícem života ani u dětí s pokročilým CKD a také ne později než ve věku tří měsíců u jedinců s mírnější formou CKD. Naopak koncentrace 25(OH)vitamínu D u dětí s CKD bychom měli zjišťovat častěji, ideálně v prvních dvou týdnech života. Následně není obvykle zapotřebí koncentrace 25(OH)vitamínu D monitorovat častěji než jednou za tři měsíce. Výjimkou jsou pouze nedonošení novoro-

TAB. 2 Doporučení frekvence monitorace parametrů kalciumfosfátového metabolismu v měsících u dětí s chronickým onemocněním ledvin ve věku do dvou let

| Stadium CKD | | Mírné CKD | Středně závažné CKD | Závažné CKD |
|--------------|------------------------------------|-----------|---------------------|-------------|
| Věk 0–1 rok | Klinické vyšetření a antropometrie | 1–3 | 0,5–2 | 0,25–1 |
| | Ca, P, PTH, ALP, bikarbonát | 3–6 | 1–3 | 0,25–1 |
| | 25(OH)vitamin D | 6 | 3–6 | 3 |
| Věk 1–2 roky | Klinické vyšetření a antropometrie | 3–6 | 1–3 | 0,5–2 |
| | Ca, P, PTH, ALP, bikarbonát | 3–6 | 1–3 | 0,5–1 |
| | 25(OH)vitamin D | 6–12 | 3–6 | 3 |

ALP – alkalická fosfatáza; Ca – vápník; CKD – chronické onemocnění ledvin; P – fosfor; PTH – parathormon.

TAB. 3 Doporučený denní příjem kalcia a fosforu

| Věk | Kalcium (mg/den) | Fosfor (mg/den) |
|-------------|------------------|-----------------|
| 0–4 měsíce | 220 | 120 |
| 4–12 měsíců | 330–540 | 275–420 |
| 1–3 roky | 450–700 | 250–500 |
| 4–10 let | 700–1 000 | 440–800 |
| 11–17 let | 900–1 300 | 640–1 250 |

zenci.⁸ Koncentraci bikarbonátu bychom měli udržovat v normě, u starších dětí na hodnotě ≥ 22 mmol/l. Nedostatečně korigovaná metabolická acidóza je známým rizikovým faktorem progresu CKD.⁹

Zobrazovací metody u dětí s CKD

Rentgenové snímky kostí by se u dětí s podezřením na CKD-MBD neměly provádět rutinně. Přínosné mohou být u malých dětí a u jedinců s nedostatečně kompenzovanou kostní nemocí. Standardně také neprovádíme magnetickou rezonanci, sonografii kostí či duální rentgenovou absorpciometrii.¹

Léčba CKD-MBD

Cílem terapie je udržení koncentrací kalcia, fosforu a alkalické fosfatázy v séru v normálním rozmezí pro daný věk dítěte. V současné době nemáme jasná data pro určení optimálních koncentrací PTH u dětí s CKD. Většina expertů doporučuje cílovou hodnotu pro děti s CKD ve stadiu 1–3 v normálním rozmezí, ve stadiu 4 mírně nad normou a ve stadiu 5 v rozmezí dvojnásobku až trojnásobku horní normy pro PTH.¹⁰ Součástí týmu pečujícího o děti s CKD má být nutriční specialista se zkušeností s danou problematikou. Příjem kalcia ze stravy a z medikace by neměl přesahovat dvojnásobek denního doporučeného příjmu (tab. 3). Výjimkou mohou být

např. pacienti v období růstového spurtu či malé děti léčené intenzivní hemodialýzou, kdy mohou být nároky na příjem kalcia vyšší. Pokud není příjem kalcia stravou dostatečný, lze jej u dětí s hyperparatyreózou suplementovat, u dialyzovaných pacientů lze použít roztok s vyšší koncentrací kalcia. V případě rozvoje hyperfosfatemie či sekundární hyperparatyreózy by příjem fosforu měl být na dolní hranici denního doporučeného příjmu. Je potřeba mít na paměti, že normální hodnoty fosforu u malých dětí jsou vyšší než u dětí starších. Naopak u dětí s hypofosfatemií je nutná substituce fosforu. Kojení je preferovanou metodou krmení malých dětí. Pokud si matka nepřeje kojit nebo kojit nemůže, je vhodné děti krmit umělým mlékem s vyšším zastoupením syrovátky v poměru ke kaseinu. Máme k dispozici i umělá mléka pro děti s pokročilým CKD s nižším obsahem kalcia a fosforu.¹¹ Základem restrikce příjmu fosforu je omezení konzumace zpracovaných potravin a živočišných bílkovin. Omezení příjmu fosforu by ale nemělo vést k nízké konzumaci bílkovin a kalcia. Při nedostatečné kontrole fosfatemie stravou podáváme dětem vazače fosforu (tab. 4); na prvním místě kalciové vazače fosforu, při rozvoji hyperkalcemie přistupujeme k léčbě sevelamer karbonátem. Účinnost a bezpečnost podání sevalamer karbonátu u dětí mladších šesti let však nebyly dostatečně studovány. Všichni novorozenci a kojenci by v prvním roce života měli dostávat nativní vitamin D, jehož koncentrace by se měla u dětí s CKD pohybovat v rozmezí 75–120 nmol/l. Aktivní vitamin D podáváme v co nejnižší dávce s cílem normalizovat hodnoty kalcia a cílové koncentrace PTH. Vitamin D (nativní, aktivní) by dítě mělo užívat ústy, nikoliv sondou či podáním do gastrostomie. Perzistentní nekontrolovaná hyperparatyreóza je důvodem ke zvážení zahájení/optimalizace dialýzy. U pacientů s nekontrolovanou přetrvávající závažnou hyperparatyreózou, kteří jsou adekvátně konzervativně léčeni, můžeme přistoupit k léčbě cinakalcetem za předpokladu, že sérové koncentrace kalcia jsou v pásmu vyšší normy či v pásmu hyperkalcemie. Rizikem léčby cinakalcetem je rozvoj symptomatické

TAB. 4 Vazače fosforu používané k léčbě hyperfosfatemie u dětí s chronickým onemocněním ledvin

| Přípravek | Dávka | Nežádoucí účinky |
|---|--|---------------------------------------|
| kalcium karbonát | 50–150 mg/kg/den rozdělená do 3–4 dávek | Hyperkalcemie Metabolická alkalóza |
| kalcium acetát | 30–60 mg/kg/den rozdělená do 3 dávek | Hyperkalcemie |
| sevelamer karbonát | Děti starší 6 let, povrch těla > 0,75 –až < 1,2 m ² : 2,4 g/den rozdělená do 3 dávek Povrch těla > 1,2 m ² : 4,8 g/den rozdělená do 3 dávek; dávka se titruje o 0,4–0,8 g na dávku dle aktuálních hodnot fosforu | Metabolická alkalóza |
| sucroferric oxyhydroxide (směs polynukleárního oxyhydroxidu železitého, sacharózy a škrobů) | Věk ≥ 2 až < 6 let: 500 mg/den, max. 1 250 mg Věk ≥ 6 až < 9 let: 750 mg/den, max. 2 500 mg Věk ≥ 9 až < 12 let: 1 000 mg/den, max. 3 000 mg Věk ≥ 12 let: 1 500 mg/den, max. 3 000 mg | Akumulace železa |

hypokalcemie.¹² Podávání cinacalcetu je indikováno u dětí starších tří let, ve výjimečných případech se může použít i u dialyzovaných dětí v časnějším věku za důsledného

monitorování parametrů kalciumfosfátového metabolismu.¹³ Při úplném selhání konzervativní léčby je namíste provedení paratyreoidektomie.¹

LITERATURA

1. Bacchetta J, Schmitt CP, Bakkaloglu SA, et al. Diagnosis and management of mineral and bone disorders in infants with CKD: clinical practice points from the ESPN CKD-MBD and Dialysis working groups and the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol* 2023;38:3163–3381.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117–S314.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7:1–59.
4. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol* 2013;33:169–179.
5. Ayoob RM, Mahan JD. Pediatric CKD-MBD: existing and emerging treatment approaches. *Pediatr Nephrol* 2022;37:2599–2614.
6. Hanudel MR, Salusky IB. Treatment of Pediatric Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:198–206.
7. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26–36.
8. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res* 2014;75:75–80.
9. Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;92:1507–1514.
10. Bakkaloglu SA, Bacchetta J, Lalayiannis AD, et al. Bone evaluation in paediatric chronic kidney disease: clinical practice points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:413–425.
11. Shaw V, Anderson C, Desloovere A, et al. Nutritional management of the infant with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2023;38:87–103.
12. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:47–64.
13. Bernardor J, Flammier S, Zagodzón I, et al. Safety and Efficacy of Cinacalcet in Children Aged Under 3 Years on Maintenance Dialysis. *Kidney Int Rep* 2024;9:2096–2109.