

МНОГОЛИКОТО ЛИЦЕ НА НЕФРОКАЛЦИНОЗАТА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Д. Близнакова, Т. Радева, М. Веткова

Key words: *nephrocalcinosis, hypercalcemia, vit. D, childhood*

Нефрокалцинозата е състояние, което крие зад себе си богата палитра, включваща много заболявания като диференциална диагноза /1,3,8/.

Представява микроскопски отлагания на калциеви соли в бъбречния паренхим, в резултат на персистираща дълго време хиперкалциемия. Етиологията на хиперкалциемията в детската възраст е изключително разнообразна /8/. Доброто познаване на калциево- фосфорната обмяна и нейните нарушения дава отговор на много задавани въпроси.

Нормалната серумна концентрация на общия калция е 1,2-2,7 mmol/l. 99% от общото количество е съставна част на костта под формата на $\text{Ca}_3/\text{PO}_4/2$ и 1% се намира в кръвта, екстрацелуларната течност, клетките. Отлагането му върху белтъчния матрикс е основен процес в минерализацията. В кръвта има три фракции на калция, намиращи се в равновесие помежду си: йонизиран, комплексно свързан с цитрати, и други органични киселини, белтъчно свързан. За резорбцията му е необходимо да бъде йонизиран и лесно разтворим при определено рН. Процесите се стимулират от паратхормона и 1,25 /ОН/2. Резорбцията на Са се затруднява от излишък на мастни киселини, из-

*Катедра по детски болести и медицинска генетика,
Медицински университет – Варна*

The multifaceted face of nephrocalcinosis during childhood

D. Bliznakova, T. Radeva, M. Vetkova

“When you hear hoofbeats, think of horses not zebras!..... But do not necessarily imply that it is a horse – it may be a zebra!”

Nephrocalcinosis is a condition behind which is hidden a rich palette of many diseases as a differential diagnosis. It represents microscopic depositions of calcium salts in the renal parenchyma, as a result of persistent longstanding hypercalcemia. The etiology of hypercalcemia during childhood is extremely diverse. The good knowledge of calcium-phosphorus metabolism and its disorders provides an answer to many questions. The described here clinical case illustrates the role of the high doses of vitamin D for the development of nephrocalcinosis.

лишък на фосфатни йони, фитинова киселина, която се съдържа в зърнени храни и брашно. Калциевата резорбция се благоприятства от висок внос на белтъчини, лизин, аргинин, лактоза. Важно значение има и рН на средата, което благоприятства калциевата резорбция. Екскрецията на калция се осъществява от изпражненията, потта и урината. калциурията се влияе от храната- намалява се от внос на фосфор, повишава се при кисели продукти. Калциурията е в синхрон с калциемията, като и двете се

повишават при хиперпаратиреозидизъм и се понижават при хипопаратиреозидизъм.

Калциевата обмяна е тясно свързана с фосфорната. 85% от общото му количество в организма се намира в костите, останалите 15% в извънклетъчните течности. Нормалната концентрация в серума е 0,8- 1,6 mmol/l, като съществува равновесие между фосфатите в клетките и костите и серумния неорганичен фосфор /4, 9/. Приемът на млечни храни го повишава, а приемът на въглехидрати го понижава. Резорбира се в долните отдели на ГИТ в алкална среда. Стойностите на фосфора в различните възрасти са различни. Наблюдава се неонатална хиперфосфатемия, която е вследствие на намалена фосфорна гломерулна филтрация, преходен хипопаратиреозидизъм или недостатъчен тъканен отговор към паратхормона от страна на бъбречните тубули на новороденото. Фосфотуриата е висока при хранене с краве мляко, вит. Д недоимъчен и резистентен рахит, хиперпаратиреозидизъм и ниска при естествено хранене и хипопаратиреозидизъм. Серумното ниво на фосфора се определя от равновесието между скоростта на гломерулната филтрация и бъбречната тубулна резорбция на фосфатите.

За хомеостазата на тези важни параметри като калциемията и фосфатемията в организма е осигурена сложна и многопосочна регулация. Първично такава се осигурява от ГТИ, бъбреци и скелет. Това е саморегулираща се органна система на принципа на отрицателната обратна връзка. Финната регулация се осъществява от паратхормона, калцитонина и 1,25/ОН/2.

Биологичното действие на паратхормона се състои в:

- ❖ Резорбция на калция в дисталните тубули и инхибиране на фосфатната и бикарбонатната резорбция в проксималните;
- ❖ Стимулиране на интестиналната реабсорбция на калций, индиректно

чрез регулация на синтеза на 1,25/ОН/2 в бъбреците;

- ❖ Регулация на костната обмяна/ хипокалциемията повишава нивото на паратхормона и води до костна резорбция, нормокалциемията до костно образуване /3/.

Основният ефект на калцитонина се състои в потискане на остеокластите и стимулиране на остеобластите и повишаване на серумното ниво на калция.

Калцитриолът/ 1,25/ОН/2 холекалциферол/ е третият хормон, регулиращ калциевофосфорната обмяна предимно на чревно ниво, където стимулира чревната резорбция на калций и фосфор. Освен това повишава обратната реабсорбция в бъбреците. Внесеният с храната или образуван чрез UV- лъчи на кожата вит. Д3 се хидролизира в черния дроб до 25- хидроксихолекалциферол, а в бъбреците под въздействието на 1,25 алфа-хидроксилаза до 1,25 дихидроксихолекалциферол, който е активен метаболит на вит. Д.

Характерна особеност за детската възраст, че нивото на калция е по- високо в сравнение с това на възрастните.

В различните периоди на детската възраст хиперкалциемията се асоциира с различни заболявания:

До 2 год. възраст основните причини за хиперкалциемия са:

- ❖ Ятрогенни;
- ❖ Фосфатен недоимък;
- ❖ Недоносени на майчина кърма или стандартни адаптирани млека;
- ❖ Парентерално хранене;
- ❖ Х и п е р п а р т и р е о и д и з ъ м : вродена хиперплазия на паращитовидните жлези и майчин хипопаратиреозидизъм;
- ❖ Мутации на Са 2+- сензорните рецепторни гени;
- ❖ Метафизарна хондроплазия на Янсен;
- ❖ Хипервитаминоза Д;

- ❖ Подкожна мастна некроза;
- ❖ Синдром на Уйлямс;
- ❖ Други вродени метаболитни и генетични нарушения;
- ❖ Синдром на „синия памперс“;
- ❖ Лактозен недоимък;
- ❖ Дизахаридозна непоносимост;
- ❖ Bartter синдром;
- ❖ Синдром на Даун;
- ❖ Тежък вроден хипотиреоидизъм;
- ❖ Майчина хиперкалциемия.

Какво е характерно за хиперкалциемията в тази възраст?

Тя няма характерни белези. Обикновено се открива случайно или в хода на изследвания, свързани с ненадаване на тегло. Високото ниво на калция довежда до слабост, хипотония, летаргия, ступор и по-рядко гърчове. Хиперкалциемията може да индуцира полиурия, дехидратация.

Ятрогенната хиперкалциемия в тази възраст е свързана с употребата на адаптирани млека, обогатени с калций. Фосфатният недоимък в храненето също води до нарушение в минерализацията и хиперкалциемия, като той може да е индуциран от недобре балансирано парентерално хранене.

Неонаталният хиперпаратиреоидизъм се среща рядко и се свързва с мултигландуларна хиперплазия. Характерни са костните деформации и фрактури. В други случаи хиперпаратиреоидизмът е резултат на адаптация на детския организъм към майчината хипокалциемия. Това състояние търпи обратно развитие в продължение на няколко седмици.

Предозирането на вит. Д от страна на майката също води до вит. Д интоксикация.

Хиперкалциемията в 15% се асоциира със синдрома на Уйлямс-делеция на 7q11.23. Това води до повишена чувствителност към вит. Д. Засегнатите деца са с характерен фациес, изоставане в умственото развитие и сърдечно-съдови малформации.

Към вродените причини за хиперкалциемия се отнася и синдромът на Bartter - бъбречно заболяване, което води до загуба на калий в организма/ хипокалиемична алкалоза/ и повишаване на хормона алдостерон/.

Хиперкалциемия над 2 год. възраст. Развива се вследствие на:

- ❖ Повишен внос на калций;
- ❖ Фосфатен недоимък;
- ❖ Парентерално хранене;
- ❖ Хиперпаратиреоидизъм-генетични причини и придобит първичен: аденом, карцином, мултигландуларна хиперплазия;
- ❖ Хипервитаминоза Д: повишен внос, хронични възпалителни разстройства;
- ❖ Синдром на Уйлямс;
- ❖ Имобилизация;
- ❖ Злокачествена асоциирана хиперкалциемия/ костни тумори, метастатични тумори с остеолиза/;
- ❖ Болести на черния дроб;
- ❖ Хипертиреоидизъм;
- ❖ Адренална недостатъчност;
- ❖ Феохромоцитом;
- ❖ Лекарства/ тиазидни диуретици, литий, теофилин, аспириин/;
- ❖ Ренална тубулна ацидоза.

Първичният хиперпаратиреоидизъм е спорадично явление в 65% и се дължи на паратиреоидин аденом. Манифестира се с нефрокалциноза, нефролитиаза, остър панкреатит, костно засягане. Възможни са и генетични нарушения.

При продължителна имобилизация се наблюдава намаляване на остеобластната активност и повишаване на остеокластната, откъдето следва и високо серумно ниво на калций /2,7/ .

При деца с левкемия, лимфоми, миелом, невробластом, хепатоцелуларен карцином, овариален карцином, дисгермином може да се наблюдава хиперкалциемия. Тя се дължи основно на остеолиза поради директна инвазия на туморни

клетки или повишена активност на хормон: продуциращи туморни клетки.

В тази възраст освен ятрогенната хипервитаминоза Д се наблюдава и ендогенна /5/. Асоциира се с фелиноза, хистоплазмоза, лептоспироза, туберкулоза. При тези заболявания Т клетките и макрофагите експресират 25/ОН/Д 1- алфа хидроксилазна активност, която превръща 25/ОН/ в калцитриол.

Бъбречна тубулна ацидоза:

Тип 1: Дистална тубулна ацидоза: тежка метаболитна ацидоза поради неспособност на бъбреците да повишават рН на урината под 6. Усложненията включват резистентна вит. Д остеомалация и бъбречна калциноза;

Тип 2: Проксимална тубулна ацидоза: нарушение на обратната резорбция на бикарбонати /ацидоза, вследствие загуба на бикарбонати/. Клинично тя е по-лека в сравнение с тип 1 /не се появява остеомалация и нефрокалциноза/.

Широкият спектър от етиологични причини определя и голямото разнообразие от симптоми. Особеностите в детската възраст са:

- ❖ Нефрокалцинозата в детската възраст засяга предимно медулата/ при възрастните – бъбречната кора;
- ❖ Нефрокалцинозата протича безсимптомно/ диагностицира се при скринингови ехографски изследвания на рискови групи или ехографско изследване по друг повод/;
- ❖ В някои случаи се асоциира с хематурия;
- ❖ Бъбречната недостатъчност е тежко усложнение на нефрокалцинозата в детска възраст.

Поведение при дете с нефрокалциноза:

- ❖ При клинични и ехографски данни за нефрокалциноза се изследва нивото на Са в серума и урината/ 24 часова диуреза/;

- ❖ За хиперкалциурия говорим, когато нивото на Са в урината е 0,1 mmol/kg/4 mg/kg/24h;
- ❖ При лабораторно потвърждаване на хиперкалциемията се изследва нивото на ПТХ, за да изключим или потвърдим ендокринна патология;
- ❖ При повишен ПТХ трябва да изясним причината на хиперпаратиреоидизма: първичен/ аденом, карцином/, втиричен/ Вит. Д недоимък, чревна малабсорбция, ХБН, ренална тубулна ацидоза/. При ниски нива на ПТХ е необходимо да се изследват и останалите хормони, участващи в калциевата обмяна;
- ❖ Преди да започнем задълбочени изследвания, да не забравяме ятрогенните причини, произтичащи от неправилното хранене, употреба на препарати, съдържащи вит. Д.

Спазвайки този алгоритъм можем да идентифицираме специфичната причина за хиперкалциемията, да определим механизма на възникването ѝ и оптималното лечение.

Клиничен случай:

Дете на 8 мес. възраст, постъпило в МСДК на 14 10 2011 год./ ИЗМ№ 32824/, от трета бременност, необременено с бъбречни заболявания.

Повод на постъпването са: ненаддаване на тегло, повръщане, сигнификантна бактериурия/ E. coli над 10⁵/, анемия. Провеждано амбулаторно лечение с Cedax и Maltofer.

Обективно: в средно увредено общо състояние. Кожа бледа, намален тургор и еластичност, редуцирана подкожна мастна тъкан. Дишане и сърдечна дейност – без отклонения. Корем - мек, черен дроб на 2 см. под ребрената дъга. Гърло - хиперемирани небни дъги и тонзили.

Параклиника: Hb 103, 107, 113 g/l, leuc 21,7., 13,07., 16.93., кръвна глюкоза 5,7 mmol/l, урея 11,2., 10,7., 9,1., 8,2., 7,9.mmol/l, креатинин 73, 79, 55, 56µmol/l, пикочна киселина 355, 469, 282, 218, общ белтък 72,67, албумин 43,47, 38, холестерол

3,44, ALAT 117, 53, 29, AST 55,44, 39, алфа 1 антитрипсин 1,50, CRP 1,22., 3,72., Na 138., 141., 138., К 4,0., 4,2., 3,8., хлориди 99,7., 104., 106., Са 3,8., 3,2., 4,1., Фосфор 1,2., 1,8., РТН < 3,00 pg/ml, фосфор в урина 11,7, магнезий в урина 1,15, калций в урина 2,8 mmol/l, креатинин в урина 1459mmol/l, пикочна киселина в урина 1974 mmol/l, кортизол в серум 327 nmol/l, инсулиноподобен растежен хормон 79,8 ng/ml, урокултури E. coli над 10⁵.

Абдоминална ехография: двустранно бърбреци подчертани хиперехогенни пирамиди /ехографски белег на нефрокалциноза/, без смутен дренаж и вродена аномалия на отделителната система.

Допълнителни анамнестични данни: прием на вит. Д по 4 капки дневно, Са 2x 3 ml.

Водещите симптоми: повръщане, ненаддаване на тегло, наличието на сигнификантна бактериурия, повишените стойности на креатинин и урея, хиперкалциемията и данните за повишен прием на вит. Д и Са, ехографските промени на бърбреците дават основание да се постави диагноза хипервитаминоза Д /една от причините за нефрокалциноза във възрастта до 2 години/.

Книгопис

1. Анадолийска А., М. Гайдарова, *Детска нефрология*, 2008.
2. Fuller K., B. Wong, S. Fox et., al., *Is necessary and sufficient for osteoblast mediated activation of bone resorption in osteoclasts*, J. Exp. Med., 1998, 188, 5, 997-1001.
3. Hak E., C. Crill, M. Bugnitz, *Increased parathyroid hormone and decreased calcitriol during neonatal extracorporeal membrane oxygenation*, Intensive Care Med. 2005, 31, 2, 264-270.
4. Hasler U., V. Ieroy, P. Martin, *Aquaporin 2 and abundance in the renal collecting duct: new insights from cultured cell models*, Am. J. Physiol. Renal Physiol, 2009, 297, 1, 10-18.

5. Kimura S., O. Nose, T. Harada, *Serum levels of vitamin D metabolites in children receiving total parenteral nutrition*, J. Parenter. Enter. Nutr., 1986, 10, 2, 191- 194.
6. Kimura S., O. Nose, Y. Seino, et., al., *Effects of alternate and simultaneous administrations of calcium and phosphorus on calcium metabolism in children receiving total parenteral nutrition*, J. Parenter. Enter. Nutr., 1986, 5, 513-516.
7. Lean j., K. Matsuo, S. Fox, *Osteoclast lineage commitment of bone marrow precursors through expression of membrane – bound TRANCE Bone*, 2000, 27, 1, 29-40.
8. Nishiyama S., *Hypercalcemia in children: an overview*. Acta Paediatr., 1997, 39,4, 479-484.
9. Procino G., L. Mastrofrancesco, A. Mira, *Aquaporin 2 and apical calcium – sensing receptor: new players in polyuric disorders associated with hypercalciuria.*, Semin. Nephrol., 2008, 28, 3, 297-305.

Адрес за кореспонденция:

доц. Димитричка Близнакова, дм
Катедра по детски болести и
медицинска генетика,
Медицински университет – Варна
e-mail: bliznakova.varna@gmail.com