

ZANIM USTALISZ ROZPOZNANIE, ZINTERPRETUJ TO BADANIE

RADA NAUKOWA DZIAŁU



Dr n. med.
Anna Turska-Kmieć
(przewodnicząca)



Dr hab. n. med.
Teresa Jackowska



Dr hab. n. med.
Henryk Mazurek



Dr hab. n. med.
Magda Rutkowska



Dr hab. n. med.
Piotr Socha

Wskaźnik wapniowo-kreatyninowy w moczu u 4-miesięcznego wcześniaka i 4-miesięcznego niemowlęcia urodzonego o czasie

Justyna Czech-Kowalska

Przypadek 1

Zinterpretuj wartości wskaźnika wapniowo-kreatyninowego (Ca/kreat) w porcji moczu u 4-miesięcznego wcześniaka urodzonego w 27 tygodniu ciąży, z masą ciała 1000 g, karmionego piersią, przyjmującego 1 kroplę witaminy D, u którego stwierdzono rozmiękanie potylicy.

Przypadek 2

Zinterpretuj wartości wskaźnika Ca/kreat w porcji moczu u 4-miesięcznego niemowlęcia urodzonego w 38 tygodniu ciąży z masą ciała 3500 g, który od 6 tygodni otrzymuje 3 krople witaminy D.

Wyniki badań laboratoryjnych gospodarki Ca-P

	Przypadek 1	Przypadek 2
Ca surowica	2,65 mmol/l	2,75 mmol/l
Ca/kreat	1,2 mg/mg (3,36 mmol/mmol)	1 mg/mg (2,8 mmol/mmol)
P surowica	1,3 mmol/l	2,3 mmol/l
TRP (wskaźnik resorpcji zwrotnej fosforanów)	99,9%	87%
Fosfataza zasadowa	1200 U/l	350 U/l
25-OHD	25 ng/ml	75 ng/ml

Klinika Neonatologii, Patologii
i Intensywnej Terapii Noworodka
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia
Dziecka”
04-730 Warszawa,
Al. Dzieci Polskich 20
tel./fax: 022-815-77-70;
022-815-17-85
e-mail: j.kowalska@czd.pl

TABELA 1. Sugerowany zakres normy wskaźnika wapniowo-kreatyninowego w moczu w zależności od wieku pacjenta w mg/mg (mmol/mmol)¹

0-6 m.ż.	7-12 m.ż.	>2 r.ż.
<0,8 (<2,24)	<0,6 (<1,68)	<0,21 (<0,56)

TABELA 2. Sugerowany zakres normy wskaźnika wapniowo-kreatyninowego w moczu u wcześniaków urodzonych w 24-34 tyg. ciąży w zależności od wieku metrykalnego w mg/mg (mmol/mmol)²

<4 tyg.ż.	4-8 tydz.ż.	8-12 tydz.ż.	12-20 tydz.ż.
<1,4 (<4)	<1,25 (<3,5)	<1 (<2,8)	<0,8 (<2,24)

Przeliczniki:

Wskaźnik Ca/kreat mmol/mmol x 0,357 = mg/mg;
mg/mg x 2,8 = mmol/mmol

Ca (mmol/l) x 4 = Ca (mg%)

Kreatynina (mg%) x 0,088 = kreatynina (mmol/l)

Interpretacja badań

Przypadek 1. Hiperkalciuria wtórna do niedoboru fosforanów w diecie.

Przypadek 2. Hiperkalciuria wtórna do przedawkowania witaminy D.

Omówienie przypadków

Przypadek 1

Czteromiesięczny wcześniak urodzony w 27 tygodniu ciąży z masą urodzeniową ciała 1000 g został skierowany do poradni konsultacyjnej z powodu rozmiękania potylicy. Niemowlę od momentu wypisu ze szpitala (tj. od 6 tygodni) karmione jest wyłącznie pokarmem kobiecym i przyjmuje 1 kroplę witaminy D. Zdecydowano o wykonaniu kompleksowej oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej łącznie z oznaczeniem stężenia 25-hydroksywitaminy (25-OHD) w celu potwierdzenia/wykluczenia krzywicy z niedoboru witaminy D.

Wartości wskaźnika Ca/kreat w porcji moczu wskazują na hiperkalciurię. Jest ona wtórna do niedoboru fosforanów w diecie, o czym świadczy niskie stężenie fosforanów w surowicy (powinno wynosić powyżej 1,8 mmol/l), bardzo wysoki, sięgający prawie 100%, wskaźnik resorpcji

zwrotnej fosforanów i fakt karmienia wcześniaka wyłącznie pokarmem kobiecym. Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej i rozmiękanie potylicy wskazują, że niedobór fosforanów jest na tyle głęboki i długotrwały, że u dziecka możemy rozpoznać osteopenię wcześniaków. Niewątpliwie wyłączenie karmienia pokarmem kobiecym skrajnie niedojrzałych wcześniaków bez dodatkowej suplementacji mineralów jest jej istotnym czynnikiem etiologicznym. Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej i rozmiękanie potylicy są typowe dla osteopenii wcześniaków, ale mogą również nasuwać podejrzenie niedoborów witaminy D. Przeciwno temu świadczy jednak prowadzona dotychczas suplementacja oraz wysokie stężenia wapnia we krwi i podwyższone wartości wskaźnika Ca/kreat (patrz diagnostyka różnicowa w tabeli 3). Prawidłowe stężenie witaminy D u dziecka pozwoliło jednoznacznie wykluczyć krzywicę z niedoboru witaminy D.

Rozpoznanie

Osteopenia wcześniaków z niedoboru fosforanów.

Leczenie i zalecenia

1. Wprowadzenie wzmacniacza pokarmu kobiecego (Bebilon BMF: 2x2 saszetki w 20 ml wody, jeżeli dziecko jest karmione bezpośrednio z piersi lub 4x1 saszetka do ściągniętego mleka, co drugie karmienie, w przypadku karmienia z butelki).
2. Suplementacja fosforanów w postaci mieszanki fosforanowej dodawanej do pokarmu 4x1 ml przez minimum 3-4 tygodnie.
3. Przejściowa przerwa w podaży witaminy D (ok. 2 tygodnie, do czasu normalizacji kalciurii).
4. Kontrola podstawowych badań biochemicznych gospodarki Ca-P za ok. 3-4 tygodnie.
5. Kontrola USG nerek w celu oceny obecności złożeń czy zwapnień w nerkach.

Przypadek 2

Czteromiesięczne niemowlę urodzone w 38 tygodniu ciąży z masą urodzeniową ciała 3500 g obserwowane w poradni konsultacyjnej w kierunku biernego przeniesienia przeciwciał w klasie IgG przeciwko pierwotniakowi Toksoplazma gondii w okresie prenatalnym. Z wywiadu uzyskano dodatkowo informację, iż dziecko karmione jest sztucznie i z powodu dużych wymiarów ciemączka od 6 tygodni otrzymuje 3 krople witaminy D. Obecnie dziecko niechętnie je, ma problemy z oddawaniem stolca. Aktualna wielkość ciemączka 2x2 cm. Podejrzewając zatrucie witaminą D, wykonano pełen panel badań biochemicznych gospodarki Ca-P, łącznie z oznaczeniem stężenia 25-OHD. Dodatkowo oznaczono parametry nerkowe oraz wykonano badanie ogólne moczu i USG nerek, które pozostawały prawidłowe. Ciśnienie tętnicze jest prawidłowe. Wartości wskaźnika Ca/kreat w porcji moczu wskazują na hiperkalciurię. Jest ona wtórna do hiperkalcemii spowodowanej przedawkowaniem witaminy D.

TABELA 3. Badania biochemiczne gospodarki Ca-P w wybranych patologiach – diagnostyka różnicowa

	Ca _s	Ca/kreat	P _s	P _m	TRP	25-OHD	PTH	FA
Osteopenia z niedoboru fosforanów	↑/N	↑	↓	↓	↑	N	N/↓	↑
Hiperwitaminoza D	↑	↑/N	↑	N/↑	N/↓	↑	↓	N
Pierwotna nadczynność przytarczyc	↑	↑	↓	↑	↓	N	↑	↑
Idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt	↑	↑	N	N	N	N/↑	N	N
Osteopenia z niedoboru wapnia	↓	↓	↓	↑	↓	N	↑	↑
Niedobór witaminy D	N/↓	↓/N	↓	↑	↓	↓	↑	↑
Niedoczynność przytarczyc	↓	↓	↑	↓/N	↑/N	N	↓	N/↓
Rodzinna hiperkalcemia hipokalcjacyjna	↑	↓	N	N	N	N	N	N

N – norma, ↓ – obniżony, ↑ – podwyższony

Rozpoznanie

Przedawkowanie witaminy D.

Leczenie i zalecenia

1. Odstawienie witaminy D, co najmniej na miesiąc (do czasu normalizacji kalcemii i kalciurii i stężenia 25-OHD).
2. Obfite pojenie między karmieniami.
3. Fenobarbital (5 mg/kg/24 h w 2 dawkach).
4. Kontrola podstawowych badań biochemicznych gospodarki Ca-P za około 4 tygodnie.
5. Kontrola USG nerek za 2-3 miesiące.

Omówienie problemu diagnostycznego

Ocena wydalania wapnia z moczem na podstawie wskaźnika wapniowo-kreatyninowego w jednorazowej porcji moczu (optymalnie w drugiej porannej porcji) ma uznane miejsce w diagnostyce zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej ze względu na bardzo wysoką korelację z wynikami kalciurii w dobowej zbiorce moczu i łatwość wykonania. Należy jednak pamiętać o wpływie posiłku wysokowapniowego (np. mleko i jego przetwory) na uzyskane rezultaty. Ma to szczególne znaczenie u małych niemowląt karmionych na żądanie (często również w godzinach nocnych). Drugim istotnym elementem, który należy uwzględnić w interpretacji wartości wskaźnika Ca/kreat, jest zakres normy w poszczególnych grupach wiekowych. Wyniki bardzo wielu badań, również w populacji polskiej, potwierdzają, iż górna granica normy jest najwyższa w okresie wczesnoniemowlęcym i stopniowo się obniża wraz z wiekiem. Zastosowanie wartości referencyjnych dla dorosłych w interpretacji wyników badań niemowląt prowadzi do nadrozpoznowalności hiperkalcjirii i niepotrzebnego leczenia, z jego wszystkimi negatywnymi skutkami. Ten sam problem dotyczy wcześniaków, u których wartości górnej granicy normy wskaźnika Ca/kreat obniżają się do wartości obserwowanych u niemowląt urodzonych o czasie dopiero około 5 miesiąca życia.

Przypadek 1

Hiperkalcjuria, wtórna do niedoboru fosforanów, jest stosunkowo częstym problemem u wcześniaków, zwłaszcza tych najbardziej niedojrzałych. Stwierdzamy wówczas względny nadmiar wapnia w stosunku do podaży fosforanów, niemożność jego wbudowania do układu szkieletowego i stąd graniczne lub podwyższone stężenia wapnia we krwi i zwiększone wydalanie z moczem. Dotyczy to przede wszystkim wcześniaków żywionych całkowicie drogą pozajelitową oraz karmionych wyłącznie pokarmem kobiecym, a w mniejszym stopniu pozostających na diecie eliminacyjnej lub mleku początkowym. Obserwuje się wówczas zmniejszoną masę kostną oraz obniżoną jej mineralizację, co odpowiada osteopenii wcześniaków. Ryzyko rozwoju choroby jest odwrotnie proporcjonalne do masy urodzeniowej. Problem ten dotyczy przede wszystkim dzieci z masą urodzeniową poniżej 1500 g, a u dzieci z masą urodzeniową poniżej 1000 g częściej obserwuje się ciężkie postaci choroby ze złamaniami kości.

W postępowaniu terapeutycznym podstawową rolę odgrywa suplementacja fosforanów (dożylnie u dzieci żywionych pozajelitowo, doustnie u dzieci karmionych drogą przewodu pokarmowego), która pozwala w krótkim czasie podnieść stężenia fosforanów i istotnie zmniejszyć wydalanie wapnia z moczem. Wstępna proponowana dawka doustna dla noworodków i niemowląt wynosi 1-2 mmol/kg/24 h (w 4-6 dawkach podzielonych). Mieszanka fosforanowa wymaga rozcieńczenia z powodu wysokiej osmolalności, dlatego też dobrą metodą jest jej podawanie łącznie z mlekiem. Należy jednak pamiętać, że zwiększenie podaży fosforanów może doprowadzić do hiperkalcemii. Dotyczy to przede wszystkim najmniejszych wcześniaków, u których długotrwałej zbyt małej podaży fosforanów towarzyszyła suboptymalna podaż wapnia (wyłączne karmienie pokarmem kobiecym wcześniaków z masą ciała <1500 g). U tych dzieci niezbędna jest ścisła kontrola, gdyż już po kilku dniach suplementacji fosforanów możemy zaobserwować hipokalcemię.

W żywieniu wcześniaków preferuje się pokarm kobiecy ze wzmocnieniem pokarmu kobiecego (Bebilon BMF), a przy karmieniu sztucznym mieszanki mlecznych dla wcześniaków do osiągnięcia przez dziecko wieku korygowanego 40 tygodni, a w przypadku niemowląt z niedoborami masy ciała do wieku korygowanego 52 tygodni.

Przejściowo stosowana przerwa w podaży witaminy D wynika z chęci ograniczenia wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym i zmniejszenia hiperkalcemii, a co za tym idzie, ryzyka wad nerek i wytrącania się złogów w układzie moczowym.

Przypadek 2

Przedawkowanie witaminy D z objawami zatrucia było częstym problemem w praktyce pediatrycznej w okresie stosowania dawek uderzeniowych. Obecnie takie postępowanie nie jest rekomendowane. Aktualnie obowiązujące zalecenia dotyczące profilaktyki witaminy D wskazują, iż wystarczająca dawka witaminy D w okresie niemowlęcym wynosi 400 IU/24 h (łącznie z diety i preparatów farmakologicznych). Zespół rekomendujący zwraca uwagę, że nie ma żadnych podstaw do zmiany zalecanego dawkowania witaminy D jedynie na podstawie wielkości ciemienia, opóźnionego ząbkowania, opóźnionego pojawiania się jąder kostnienia głowy kości udowej, rozmiękania potylicy czy też nadmiernego pocenia się dziecka. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu zaopatrzenia w witaminę D należy wykonać oznaczenia podstawowych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stężenia witaminy D (25-OHD). Nadal jednak zdarzają się przypadki zmiany dawkowania witaminy D tylko na podstawie wielkości ciemniaczka, jak w przedstawionym przypadku. Oczywiście jednym z objawów krzywicy jest duże ciemienie przednie, nie ma jednak badań wskazujących na korelację między wielkością ciemniaczka a zasobami witaminy D ocenianymi na podstawie wiarygodnego testu, jakim jest oznaczenie stężenia 25-hydroksywitaminy D. Jak pokazuje przedstawiony przypadek, zwiększenie dawkowania witaminy D, na podstawie stwierdzenia w badaniu klinicznym dużego ciemniaczka bez wykonania badań biochemicznych, doprowadziło do przedawkowania witaminy D, na szczęście bez objawów ciężkiego zatrucia. Przedawkowanie witaminy D przez długi czas może przebiegać bezobjawowo. Wiele z objawów jest mało swoistych. Stwierdza się brak apetytu, wymioty, zaparcia, słabe przyrosty masy ciała, zaburzenia neurologiczne (obniżone napięcie mięśniowe, wygórowane odruchy głębokie, nadpobudliwość, śpiączka, rzadko drgawki), wielomocz, wzmożone pragnienie, powiększenie wątroby i śledziony, bradykardię. Może ujawnić się również nadciśnienie, a w bardziej zaawansowanych przypadkach nefrokalcynoza, zwapnienia w tkankach oraz kamica układu moczowego.

W przypadku przedawkowania lub nadwrażliwości na witaminę D, poza odstawieniem preparatów witaminy D, stosuje się fenobarbital (5 mg/kg/24 h w 2 dawkach) w celu przyśpieszenia metabolizmu witaminy D. Okres półtrwania 25-OHD wynosi ok. 3 tygodni, także przerwa w podaży preparatów witaminy D uzależniona jest od wyjściowego stężenia. W leczeniu należy uwzględnić dodatkową podaż płynów doustnie. W przypadkach przebiegających z ciężką hiperkalcemią istnieje konieczność hospitalizacji i zastosowanie płynów dożylnych. Modyfikując dietę, chcemy uzyskać zmniejszenie podaży witaminy D i wapnia, stąd wprowadzenie posiłków bezmlecznych (np. zupa jarzynowa, kaszka kukurydziana u niemowląt) oraz wybór mieszanki mlecznej o najniższej zawartości wapnia.

Podsumowanie

W przedstawionych przypadkach klinicznych kluczowym elementem procesu diagnostycznego była właściwa interpretacja uzyskanego wyniku wskaźnika wapniowo-kreatyninowego w porcji moczu uwzględniająca wiek i dojrzałość płodową, łącznie z danymi z wywiadu i wynikami pozostałych parametrów biochemicznych gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dopiero pełna ocena pozwala ustalić właściwe rozpoznanie i zaordynować stosowne leczenie, które było odmienne w obu prezentowanych przypadkach.

Zalecane piśmiennictwo

- Aladangady N, Coen PG, White MP, et al. Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. *Pediatr Nefrol.* 2004;19:1225-1231.
- Charzewska J, Chlebna-Sokół D i wsp. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – rok 2009. *Standardy Med.* 2009, 6(6):875-879.
- Czech-Kowalska J, Dobrzańska A. Zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej w okresie noworodkowym i niemowlęcym. *Klin Pediatr.* 2003;11(5):582-590.
- Metz MP. Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(5):398-401.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics.* 2008;122:398-417.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Czech-Kowalska J i wsp. Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. *Stand Med.* 2009;1(6):23-41.
- Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Pediatr.* 2007;96(7):969-974.
- Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:756-761.
- Wesół-Kucharska D, Laskowska J, Sibilska M i wsp. Zapobieganie osteopenii wcześniaków. *Med Wiek Rozw.* 2008;12(4):926-934.
- Wójcik-Skierucha E, Zajączkowska M, Sikora P i wsp. Wskaźnik wapniowo-kreatyninowy, fosforanowo-kreatyninowy, magnezowo-kreatyninowy i próba Sulkowicza w drugiej porannej porcji moczu noworodków i zdrowych niemowląt. *Pol Merk Lek.* 2000;8(46):202-203.