

\*Helena Ziółkowska<sup>1</sup>, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska<sup>1</sup>, Andrzej Dębiński<sup>2</sup>,  
Maria Roszkowska-Blaim<sup>1</sup>

## Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej z uwzględnieniem wyników biopsji kości u dzieci z przewlekłą chorobą nerek

### Chronic kidney disease – mineral bone disorders and bone biopsy results in children with chronic kidney disease

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maria Roszkowska-Blaim

<sup>2</sup>Samodzielna Pracownia Genomiki i Genetyki Chorób Metabolicznych Instytutu Żywności i Żywnienia

Kierownik Pracowni: prof. dr hab. Grażyna Nowicka

#### Streszczenie

Terminem osteodystrofia nerkowa (ON) określa się zaburzenia struktury kości występujące w przewlekłej chorobie nerek (PChN). Celem pracy była ocena zmian kostnych u dzieci z różnym stopniem zaawansowania PChN na podstawie wykonanych biopsji kości.

Badaniami objęto 92 dzieci z PChN w wieku  $11,5 \pm 3$  lata, 23 z PChN 3-4 i 69 z PChN 5. U wszystkich dzieci wykonano biopsje kości i oceniono w surowicy krwi stężenia kreatyniny, albumin, wapnia, fosforu, parathormonu, osteokalcyny, propeptydu prokolagenu 1C i aktywność fosfatazy alkalicznej. Na podstawie biopsji kości wyróżniono następujące postaci ON: postać związaną z nadczynnością przytarczyc (HP), osteomalację (OM), postać mieszaną (Mix), adynamiczną chorobę kości (ABD) oraz postać bez nadczynności przytarczyc i osteomalacji (NB).

Najczęściej występującą postacią ON była NB (36%), następnie HP (30%) i ABD (22%). Postać HP stwierdzono znamieniej częściej u dzieci z PChN 3-4 niż u dzieci z PChN 5 (48% vs 25%); ABD częściej u dzieci z PChN 5 niż u dzieci z PChN 3-4 (27% vs 4,5%). Rodzaj leczenia nerkozastępczego nie miał wpływu na postać ON.

Przewaga HP u dzieci z mniej zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek sugeruje zbyt późne zgłaszanie tej grupy dzieci do nefrologa lub zbyt późne rozpoczynanie leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Słowa kluczowe: osteodystrofia nerkowa, biopsja kości, markery metabolizmu kostnego, osteokalcyna, parathormon

#### Summary

The term renal osteodystrophy (ROD) is used to define alterations in bone histology associated with chronic kidney disease (CKD). The aim of the study was the evaluation of bone abnormalities in children with different degrees of CKD.

We studied 92 children with CKD, aged  $11.5 \pm 3$  years, 23 with stage 3-4 CKD and 69 with stage 5 CKD. In all children bone biopsy and measurements of serum levels of creatinine, albumin, calcium, phosphorus, parathormone, osteocalcin, procollagen 1C terminal propeptide, and alkaline phosphatase were performed. In bone biopsy, the following types of ROD were distinguished: hyperparathyroidism-related pattern (HP), osteomalacia (OM), mixed lesion (Mix), adynamic bone disease (ABD), and normal bone histology (NB).

The most common type of ROD was NB (36%), followed by HP (30%) and ABD (22%). The HP was significantly more common in children with CKD 3-4 compared to children with CKD 5 (48% vs. 25%). ABD was significantly more common in children with CKD 5 compared to children with CKD 3-4 (27% vs. 4.5%). The type of renal replacement therapy did not affect the rates of specific ROD patterns.

The prevalence of HP in children with CRF suggest late referral to the nephrologist this group of patients.

Key words: renal osteodystrophy, bone biopsy, bone metabolism markers, osteocalcin, parathormone

#### WSTĘP

Jednym z objawów przewlekłej choroby nerek (PChN) są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosfora-

nowej, które doprowadzają do zaburzeń budowy kości i przyczyniają się do powstawania patologicznych zwapnień w ścianach naczyń tętniczych. Stopniowa

utrata coraz większej liczby czynnych nefronów, jaka ma miejsce w PChN doprowadza do retencji fosforanów, obniżenia stężenia aktywnego metabolitu witaminy D, a w konsekwencji do hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Wszystkie wymienione czynniki wpływają na stan tkanki kostnej, wywołując u chorych z PChN metaboliczną chorobę kości zwaną osteodystrofią nerkową (ON). W 2005 roku zespół ekspertów zaproponował, by nazwa ta była stosowana wyłącznie do patologii kostnej, potwierdzonej biopsyjnie, a termin CKD-MBD (*chronic kidney disease-mineral bone disorders*) czyli zaburzenia gospodarki mineralnej i kostnej w przewlekłej chorobie nerek) był pojęciem szerszym, obejmującym kliniczne objawy zaburzeń wapniowo-fosforanowych, zarówno zmiany kostne jak i powikłania sercowo-naczyniowe związane z kalcyfikacją (1).

Opierając się na obrazach biopsyjnych kości ON dzieli się na dwie podstawowe grupy – osteodystrofię z wysokim i niskim obrotem kostnym. Wśród postaci z wysokim obrotem kostnym wyróżnia się postać związaną z nadczynnością przytarczyc (HP – *hyperparathyroidism*), a wśród postaci z niskim obrotem kostnym osteomalację (OM – *osteomalacia*) i adynamiczną chorobę kości (ABD – *adynamic bone disease*). U niektórych pacjentów stwierdza się w biopsjach kości histologiczne cechy zarówno nadczynności przytarczyc, jak i osteomalacji. Taki stan nazywany jest mieszaną postacią nerkowej osteodystrofii (Mix – *mixed lesion*). Postacie mogą zmieniać się i przechodzić jedna w drugą (2, 3).

Wydłużenie czasu przeżycia chorych, u których PChN rozpoczyna się w okresie dzieciństwa, powoduje, że już po osiągnięciu wieku dorosłego u jednej trzeciej z nich stwierdza się niskorosłość (4), ponad jedna trzecia ma codziennie dolegliwości wynikające z zaburzeń kostnych, a 18% jest kalekami (5).

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena zmian kostnych u dzieci z różnym stopniem zaawansowania PChN na podstawie wykonanych biopsji kości.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 92 dzieci z PChN, 30 dziewcząt i 62 chłopców w wieku od 3,6 do 17,9, średnio  $11,5 \pm 3$  lata leczonych w Katedrze i Klinice Pediatrii i Nefrologii WUM. Pierwotnymi przyczynami PChN były: wady układu moczowego u 45, przewlekłe kłębuszkowe zapalenia nerek (PKZN) u 25, zespół hemolityczno-mocznicy (ZHM) u 4, torbielowatość nerek u 3, nefronofityza u 2, wrodzony zespół nerczycowy u 2, amyloidoza wtórna u 2, cystynoza u 1, gąbczastość rdzenia u 1, przewlekłe śródmiąższowe niebakteryjne zapalenie nerek u 1, zespół Alporta u 1, i przyczyna nieznaną u 5 dzieci. Wśród badanych było:

- 23 chorych z PChN w stadium 3-4 (PChN 3-4) leczonych zachowawczo, w wieku od 5,1 do 16,2, średnio  $12 \pm 3,3$  lata, z klirensiem kreaty-

niny od 13 do 37,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mediana 19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- 69 chorych z PChN w stadium 5 (PChN 5) leczonych nerkozastępczo, w wieku od 3,6 do 17,9, średnio  $11,3 \pm 2,9$  lat, leczonych nerkozastępczo od 1 do 108 miesięcy, mediana 19 miesięcy.
- wśród chorych z PChN 5 było: 42 dzieci leczonych metodą dializy otrzewnowej (DO), w wieku od 3,6 do 16, średnio  $10,7 \pm 2,8$  lat, dializowanych od 3 do 108 miesięcy, mediana 19 miesięcy i 27 dzieci leczonych metodą hemodializ (HD) w wieku od 6,9 do 17,9, średnio  $12,2 \pm 2,9$  lat, dializowanych od 1 do 92 miesięcy, mediana 15 miesięcy.

Wszyscy chorzy otrzymywali alfakalcidol i węglan wapnia jako preparat wiążący fosforany w przewodzie pokarmowym. Żadne z dzieci nie otrzymywało sterydów kory nadnerczy, leków przeciwdrgawkowych, pochodnych barbituranów, hormonów płciowych oraz preparatów glinu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badań. U wszystkich chorych wykonano biopsję transilialną kości oraz zbadano w surowicy stężenia: kreatyniny, albumin, wapnia (sCa), fosforu (sP), natywnej cząsteczki PTH (PTHint), osteokalcyny (OC), prokolagenu 1C (PICP) oraz aktywność fosfatazy alkalicznej (FA). Wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR) oceniano na podstawie klirensu kreatyniny endogennej wyliczanego ze wzoru Schwartza (6).

Badania uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Warszawie.

## Biopsja kości

Dla oceny parametrów dynamicznych w biopsji tkanki kostnej przed wykonaniem biopsji przeprowadzono znakowanie kości tetracykliną podawaną doustnie w dawce 10 mg/kg/dobę, dwukrotnie przez 3 dni z 10-dniową przerwą. Biopsję wykonywano w 4-6 dobie po ostatniej dawce tetracykliny. Wycinek kości pobierano w znieczuleniu ogólnym z talerza biodrowego, około 2 cm do tyłu i dołu od kolca górnego przedniego trepanem Bordiera o średnicy 6 mm.

## Histomorfometria nieodwapnionej tkanki kostnej

Zgodnie z zaleceniami American Society of Bone and Mineral Research (7) dokonywano pomiarów i obliczeń parametrów statycznych i dynamicznych kości beleczkowej. Oceniono następujące parametry:

1. Objętość beleczyki kostnej – BV/TV (*bone volume/tissue volume*)
2. Powierzchnię resorpcji osteoklastycznej – Oc.S/BS (*osteoclast surface/bone surface*)
3. Powierzchnię osteoblastów – Ob.S/BS (*osteoblast surface/bone surface*)
4. Szybkość tworzenia kości – BFR/TV (*bone formation rate tissue volume referent*)
5. Objętość osteoidu – OV/BV (*osteoid volume*)
6. Szybkość odkładania minerału – MAR (*mineral apposition rate*)
7. Czas opóźnienia mineralizacji (Mlt – *mineralization lag time*).

Na podstawie wyliczenia wymienionych parametrów histomorfometrycznych wyróżniono następujące rodzaje osteodystrofii nerkowej: HP, OM, Mix, ABD oraz postać bez nadczynności przytarczyc i osteomalacji (*normal bone histology* – NB). Rozpoznanie NB oznacza, że kryteria histomorfometryczne mieszczą się w zakresie wartości prawidłowych, nie wyklucza jednak zmian w obrazie histologicznym kości. Kryteria rozpoznawania poszczególnych postaci zestawiono w tabeli 1 (8, 9).

Tabela 1. Kryteria histomorfometryczne rozpoznania poszczególnych postaci osteodystrofii.

	HP	OM	Mix	ABD	NB
OV/BV (%)	> 3	> 11	> 11	< 3	2-11
BFR/TV ( $\mu\text{m}^3/\text{mm}^2/\text{d}$ )	> 600	< 400	> 400	< 210	210-600
Mlt (d)	< 25		> 25		

Krew do badań pobierano rano, na czczo. Stężenie wapnia, fosforu, kreatyniny, albumin, aktywność fosfatazy alkalicznej oznaczano przy użyciu rutynowych metod laboratoryjnych na analizatorze biochemicznym Cobas Mira firmy Roche. Wyliczano wapń skorygowany wg wzoru (10):

Ca skorygowany (mg/dl) = Ca całkowity (mg/dl) + 0,0704 x (34 – stęż. Albumin (g/l))

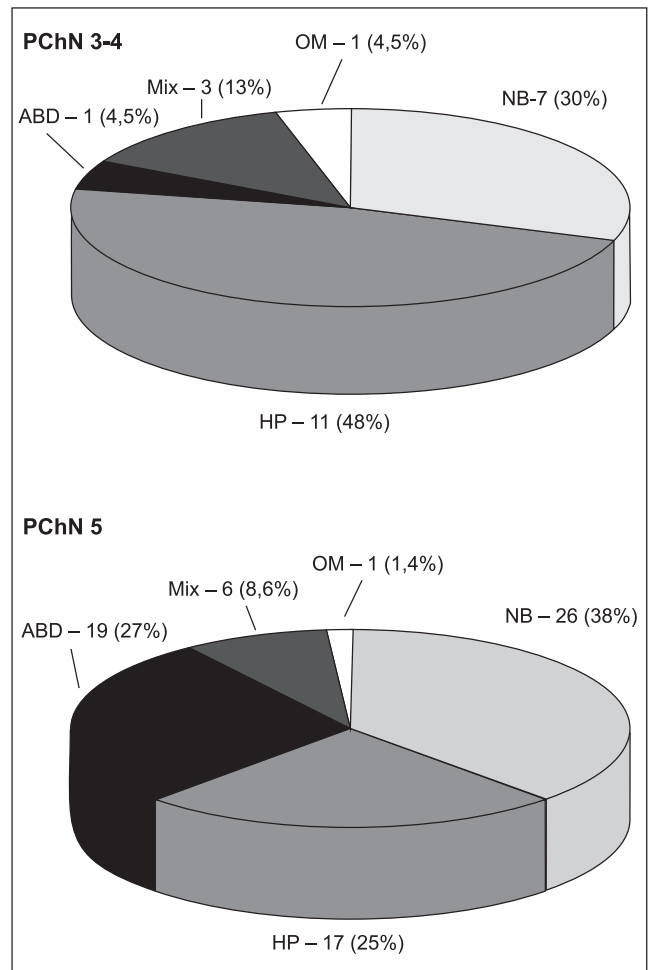
PTH intact oznaczano jako peptyd 1-84 metodą immunoradiometryczną (IRMA) przy użyciu zestawów pierwszej generacji firmy INCSTAR. Norma laboratoryjna 10-55 pg/ml. Osteokalcynę oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA) zestawem firmy INCSTAR, stosując wstępne rozcieńczenie próbek między 10 i 50 razy. Norma laboratoryjna 1,8-6,6 ng/ml. Prokolagen-1-C oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA) przy użyciu zestawu firmy ORION Diagnostica (zestaw Procollagen PICP 125).

### Metody statystyczne

Rozkłady zmiennych badano testem Shapiro-Wilka i Kołmogorowa-Smirnowa. Uzyskane wyniki przedstawiono jako wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe (SD) oraz jako medianę i rozrzut w przypadku parametrów o rozkładzie nie mającym charakteru rozkładu normalnego. Do badania różnic między wartościami średnimi 2 grup parametrów o rozkładzie normalnym zastosowano test t-Studenta, a dla porównania różnic między wartościami średnimi więcej niż 2 grup zastosowano analizę wariancji ANOVA z testem Scheffego jako testem *post hoc*. Porównanie istotności różnic między medianami w 2 grupach parametrów o rozkładzie nie mającym charakteru rozkładu normalnego przeprowadzono testem Manna-Whitney'a, więcej niż 2 grup testem Kruskalla-Wallisa. Różnice w częstości występowania danej cechy w grupach oceniano testem  $\chi^2$ . Za granicę znamienności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

### WYNIKI

Wśród 92 badanych dzieci z różnym stopniem PChN na podstawie badania histomorfometrycznego kości u 33 (36%) stwierdzono NB, u 28 (30%) HP, u 20 (22%) ABD, u 9 (10%) Mix i u 2 (2%) OM. Częstość poszczególnych postaci ON u pacjentów PChN 3-4 i PChN 5 przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Postacie osteodystrofii nerkowej w grupie PChN 3-4 i PChN 5. NB – postać osteodystrofii bez osteomalacji i cech nadczynności przytarczyc, HP – postać związana z nadczynnością przytarczyc, ABD – adynamiczna choroba kości, Mix – postać mieszana osteodystrofii, OM – osteomalacja, DO – dializa otrzewnowa; HD – hemodializa.

Wśród dzieci z PChN 3-4 najczęściej stwierdzano postać HP (48%). Ten typ osteodystrofii występował częściej u dzieci z PChN 3-4 niż u dzieci z PChN 5 ( $p < 0,05$ ).

W tabeli 2 przedstawiono parametry histomorfometryczne w poszczególnych postaciach ON u dzieci z PChN 3-4 i PChN 5.

W tabeli 3 przedstawiono klirens kreatyniny, odsetek chorych leczonych DO i HD oraz czas leczenia nerkozastępczego u pacjentów z poszczególnymi postaciami osteodystrofii. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w klirensie kreatyniny oraz czasie prowa-

dzenia leczenia nerkozastępczego między poszczególnymi postaciami.

Częstość występowania postaci z wysokim i niskim obrotem kostnym oraz NB u badanych dzieci przedstawiono w tabeli 4. Wśród dzieci z PChN 3-4 tylko w 1 przypadku (4,5%) stwierdzono adynamiczną chorobę kości. Znacznie częściej ABD stwierdzano u dzieci dializowanych ( $p < 0,02$ ). Rodzaj leczenia nerkozastępczego nie miał wpływu na częstość występowania poszczególnych postaci osteodystrofii.

Wyniki badanych parametrów biochemicznych w poszczególnych postaciach osteodystrofii, u pacjentów z PChN 3-4 i PChN 5 przedstawiono w tabeli 5.

Aktywność FA mieściła się w przedziale 100-200 U/l u 41% chorych z NB, u 22% była wyższa od 300 U/l. W postaci ABD również u 45% badanych aktywność FA mieściła się w przedziale 100-200 U/l, u 25% aktywność FA była niższa od 100 U/l, u 30% badanych wyższa od 200 U/l. W postaciach z wysokim obrotem

Tabela 4. Postacie osteodystrofii z wysokim (HP + Mix) i niskim obrotem kostnym (ABD + OM) oraz NB u dzieci leczonych zachowawczo (PChN 3-4) oraz objętych leczeniem nerkozastępczym (PChN 5).

	Wysoki obrót kostny (HP + Mix)	Niski obrót kostny (ABD + OM)	NB	Razem
PChN 3-4	14* (61%)	2** (9%)	7 (30%)	23 (100%)
DO	16 (38%)	11 (26%)	15 (36%)	42 (100%)
HD	7 (26%)	9 (33%)	11 (41%)	27 (100%)
Łącznie	37	22	33	92

\* $p < 0,02$  PChN 3-4 vs PChN 5 (PD + HD);

\*\* $p < 0,03$  PChN 3-4 vs HD.

NB – postać osteodystrofii bez osteomalacji i cech nadczynności przytarczyc, HP – postać związana z nadczynnością przytarczyc, ABD – adynamiczna choroba kości, Mix – postać mieszana osteodystrofii, OM – osteomalacja, DO – dializa otrzewnowa; HD – hemodializa

Tabela 2. Parametry histomorfometryczne (średnia  $\pm$  SD) w poszczególnych postaciach osteodystrofii nerkowej.

Postać	Objętość beczki kostnej BV/TV	Resorpcja kości	Tworzenie kości		Niezmineralizowany osteoid	Mineralizacja osteoidu	
		Oc.S/BS (%)	Ob.S/BS (%)	BFR/TV <sup>11</sup> ( $\mu\text{m}^3/\text{mm}^2/\text{d}$ )	OV/BV <sup>11</sup> (%)	MAR ( $\mu\text{m}/\text{d}$ )	Mit <sup>11</sup> (d)
NB n = 33	22,4 $\pm$ 5,3	2,9 $\pm$ 1,6 <sup>2,3</sup>	6,1 $\pm$ 3,8 <sup>6,7</sup>	406,3 $\pm$ 116	5,8 $\pm$ 2,7	1,06 $\pm$ 0,2	16,4 $\pm$ 7
HP n = 28	27,4 $\pm$ 7,4	5,1 $\pm$ 2,6	11,1 $\pm$ 4,5 <sup>8,9</sup>	1131 $\pm$ 443	7,9 $\pm$ 2,8	1,2 $\pm$ 0,2	15,3 $\pm$ 4
ABD n = 20	21,1 $\pm$ 7,7 <sup>1</sup>	2,3 $\pm$ 1,3 <sup>4,5</sup>	2,7 $\pm$ 1,9 <sup>10</sup>	120,9 $\pm$ 41	3,6 $\pm$ 2,5*	1,05 $\pm$ 0,4	24,5 $\pm$ 16
Mix n = 9	28,9 $\pm$ 8,8	6,1 $\pm$ 2,8	9,9 $\pm$ 5,4	871,3 $\pm$ 363	15,5 $\pm$ 6,7	0,88 $\pm$ 0,2	42,2 $\pm$ 10
OM n = 2	25,4 $\pm$ 2,7	2,9 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,3	250 $\pm$ 46	13,1 $\pm$ 1,4	1,0 $\pm$ 0,34	38,7 $\pm$ 4

<sup>1</sup> $p < 0,02$  (ABD vs HP); <sup>2</sup> $p < 0,01$  (NB vs Mix); <sup>3</sup> $p < 0,01$  (NB vs HP); <sup>4</sup> $p < 0,001$  (ABD vs Mix); <sup>5</sup> $p < 0,001$  (ABD vs HP); <sup>6</sup> $p < 0,05$  (NB vs ABD); <sup>7</sup> $p < 0,0001$  (NB vs HP); <sup>8</sup> $p = 0,00000$  (HP vs ABD); <sup>9</sup> $p < 0,0001$  (HP vs NB); <sup>10</sup> $p < 0,001$  (ABD vs Mix); <sup>11</sup> $p = 0,00000$  wszystkie postacie różnią się między sobą (kryteria różnicujące)

\* – do postaci ABD zaliczono obrazy biopsyjne 2 chorych z wyższą niż w kryteriach rozpoznania wartością niezmineralizowanego osteoidu ze względu na stwierdzaną bardzo niską aktywność komórkową (osteoblastów i osteoklastów)

n – liczba przypadków; d – doba; NB- postać osteodystrofii bez osteomalacji i cech nadczynności przytarczyc, HP – postać związana z nadczynnością przytarczyc, ABD – adynamiczna choroba kości, Mix – postać mieszana osteodystrofii, OM – osteomalacja

Tabela 3. Dane ogólne chorych z poszczególnymi postaciami osteodystrofii

	NB n = 33	HP n = 28	ABD n = 20	Mix n = 9	OM n = 2
Chorzy z PChN 3-4 (%)	7 (21%)	11 (39%)	1 (5%)	3 (33%)	1 (50%)
Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	22,6 $\pm$ 9,2 (15-37,5)	23,8 $\pm$ 7,9 (14-36)	13	18,8 $\pm$ 1,0 (18,2-20)	22
Chorzy z PChN 5 (%)	26 (79%)	17 (61%)	19 (95%)	6 (67%)	1 (50%)
Chorzy DO (% PChN 5)	15 (58%)	12 (70%)	11 (58%)	4 (67%)	(-)
Chorzy HD (% PChN 5)	11 (42%)	5 (30%)	8 (42%)	2 (33%)	1
Czas leczenia nerkozastępczego (miesiące)	22,4 $\pm$ 22,05 (1-108)	28,3 $\pm$ 25,5 (3-92)	23,4 $\pm$ 13 (2-50)	17,2 $\pm$ 12,8 (6-41)	34

NB – postać osteodystrofii bez osteomalacji i cech nadczynności przytarczyc, HP – postać związana z nadczynnością przytarczyc, ABD – adynamiczna choroba kości, Mix – postać mieszana osteodystrofii, OM – osteomalacja; DO – dializa otrzewnowa; HD – hemodializa

Tabela 5. Stężenia badanych parametrów gospodarki Ca-P w poszczególnych typach osteodystrofii. Wyniki podano jako średnie  $\pm$  SD, w przypadku parametrów o rozkładach nie mających charakteru rozkładu normalnego dodatkowo jako medianę (bold) i rozrzut (min-max).

	NB		HP		ABD		Mix		OM	
	PChN 3-4 n = 7	PChN 5 n = 26	PChN 3-4 n = 11	PChN 5 n = 17	PChN 3-4 n = 1	PChN 5 n = 19	PChN 3-4 n = 3	PChN 5 n = 6	PChN 3-4 n = 1	PChN 5 n = 1
<b>PTH intact (pg/ml)</b>	124,3 $\pm$ 89 <b>93,5</b> (43-259)	75,4 $\pm$ 56 <b>57,5</b> (16-300)	159 $\pm$ 96 <b>167</b> (12,6-331)	335 $\pm$ 433 <sup>3</sup> <b>243</b> (43-1900)	15,6	42 $\pm$ 4,2 <b>23,2</b> (10-136)	832 $\pm$ 562 <b>1127</b> (184-1185)	249 $\pm$ 327 <b>124,5</b> (26,7-885)	112,7	20
<b>FA (U/l)</b>	343 $\pm$ 233 <b>268</b> (183-855)	235 $\pm$ 196 <b>194</b> (84-1028)	474 $\pm$ 201 <sup>1</sup> <b>477</b> (212-942)	311 $\pm$ 112 <b>306</b> (134-674)	138	185 $\pm$ 120 <b>153</b> (60-495)	838 $\pm$ 471 <b>603</b> (531-1380)	459 $\pm$ 126 <sup>4</sup> <b>486</b> (216-569)	517	142
<b>OC (ng/ml)</b>	45 $\pm$ 18 <b>39</b> (21-66)	50,6 $\pm$ 18 <b>48</b> (29,2-95)	46 $\pm$ 29 <b>35</b> (9,2-93)	78 $\pm$ 23 <sup>2</sup> <b>83</b> (40,5-111)	–	47,8 $\pm$ 28 <b>37,6</b> (19,6-124)	117	64 $\pm$ 28 <b>53</b> (45-112)	51	21
<b>PICP (<math>\mu</math>g/l)</b>	369 $\pm$ 234	364 $\pm$ 171	320 $\pm$ 115	327 $\pm$ 112	–	311 $\pm$ 169	317,5 $\pm$ 125	313 $\pm$ 183	338	354
<b>sCa (mmol/l)</b>	2,2 $\pm$ 0,15 <b>2,15</b> (1,95-2,37)	2,39 $\pm$ 0,25 <sup>2</sup> <b>2,34</b> (2,05-3,1)	2,3-0,18 <b>2,27</b> (1,95-2,65)	2,28 $\pm$ 0,17 <b>2,38</b> (2-2,55)	2,55	2,36 $\pm$ 0,23 <b>2,4</b> (2-2,93)	2,07 $\pm$ 0,16 <b>2,1</b> (1,9-2,21)	2,16 $\pm$ 0,15 <sup>5</sup> <b>2,15</b> (2-2,38)	2,47	3,15
<b>sP (mmol/l)</b>	1,58 $\pm$ 0,23	1,85 $\pm$ 0,34 <sup>2</sup>	1,95 $\pm$ 0,34	2,1 $\pm$ 0,34	1,68	1,94 $\pm$ 0,54	1,66 $\pm$ 0,26	1,59-0,38	1,05	1,75
<b>Ca x P mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup></b>	42,2 $\pm$ 4,9	55 $\pm$ 12 <sup>1</sup>	56 $\pm$ 11	60 $\pm$ 9	53	57 $\pm$ 17	43 $\pm$ 10	43 $\pm$ 10 <sup>6</sup>	32	68

<sup>1</sup>p < 0,02, <sup>2</sup>p < 0,03; PChN 3-4 vs PChN 5.

W grupie PChN 5: <sup>3</sup>p < 0,003 HP vs ABD, NB; <sup>4</sup>p < 0,005 Mix vs ABD, NB; <sup>5</sup>p < 0,05 Mix vs ABD, NB; <sup>6</sup>p < 0,05 HP vs Mix, PTH intact – natywna cząsteczka parathormonu, FA – fosfataza alkaliczna, OC – osteokalcyna, PICP – propeptyd prokolagenu typu 1, sCa – wapń skorygowany, sP – fosfor, NB – postać osteodystrofii bez osteomalacji i cech nadczynności przytarczyc, HP – postać związana z nadczynnością przytarczyc, ABD – adynamiczna choroba kości, Mix – postać mieszana osteodystrofii, OM – osteomalacja.

kostnym stwierdzano najczęściej aktywność FA wyższą niż 300 U/l – w HP u 64% w Mix u 89% badanych.

Przeprowadzono analizę częstości występowania określonych stężeń PTH u chorych z poszczególnymi postaciami ON. Tabela 6 przedstawia liczbę chorych ze stężeniem PTH w zakresie wartości < 100, 100-200, 200-300 i > 300 pg/ml w poszczególnych postaciach ON.

Tabela 6. Liczba chorych w poszczególnych przedziałach wartości PTH w różnych typach osteodystrofii nerkowej.

Postacie ON	Liczba chorych w poszczególnych przedziałach wartości PTH				
	PTH intact (pg/ml)				
	< 100	100-200	200-300	> 300	Razem
<b>NB</b>	24 (73%)	6 (18%)	3 (9%)	0	33 (100%)
<b>HP</b>	9 (32%)	6 (21,5%)	6 (21,5%)	7 (25%)	28 (100%)
<b>ABD</b>	17(85%)	3 (15%)	0	0	20 (100%)
<b>Mix</b>	3 (33%)	2 (22%)	1 (12%)	3 (33%)	9 (100%)
<b>OM</b>	1	1	0	0	2

NB – postać osteodystrofii bez osteomalacji i cech nadczynności przytarczyc, HP – postać związana z nadczynnością przytarczyc, ABD – adynamiczna choroba kości, Mix – postać mieszana osteodystrofii, OM – osteomalacja.

## OMÓWIENIE

Na podstawie biopsji kości wykonanych u dzieci z PChN w oparciu o obraz histologiczny i pomiary histomorfometryczne, nieprawidłowości w obrębie tkanki kostnej stwierdzono u wszystkich badanych.

U 36% chorych stwierdzono postać NB, czyli postać wskazującą na optymalne wyrównanie zaburzeń gospodarki mineralnej. Postacie HP stwierdzono u 30% chorych, natomiast ABD u 22% dzieci z PChN. Pozostałe postacie ON – Mix i OM zostały rozpoznane u pojedynczych chorych. Częstość występowania poszczególnych postaci różni się u dzieci z PChN 3-4 i PChN 5. Postacie z wysokim obrotem kostnym występowały znacznie częściej u dzieci z PChN 3-4. W tej grupie chorych występowały one aż u 61% badanych, w stosunku do 33,6% u chorych z PChN 5. Postacie z niskim obrotem kostnym występowały u 9% chorych z PChN 3-4 i u 28,4% z PChN 5.

Stosunkowo mało doniesień dotyczy wyników biopsji kości u dzieci z PChN 2-4. Hodson i wsp. (11) opublikowali w 1982 roku wyniki badań u 47 dzieci, w tym 40 niedializowanych. Zmiany w obrębie tkanki kostnej stwierdzali głównie u dzieci z GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, choć również u 2 spośród 16 z GFR 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Badania Hodson były jednymi z pierwszych dotyczących histologii kości u dzieci z PChN; nie wyróżniano jeszcze wówczas ABD. W 2008 roku Waller i wsp. (12) opublikowali wyniki biopsji kości wykonanych u 11 dzieci rozpoczynających dializy. Postacie z wysokim obrotem kostnym stwierdzono u 9 spośród 11 badanych (82%). Częste występowanie HP u naszych pacjentów może sugerować późne rozpoznanie i późne rozpoczęcie leczenia u opisywanych chorych z PChN 3-4.

U badanych przez nas dzieci dializowanych najczęściej rozpoznawano postać NB. Stwierdzenie tej postaci

histologicznej u dużej grupy pacjentów dializowanych oznacza, że leczenie zaburzeń gospodarki mineralnej było prowadzone prawidłowo. Częstości występowania postaci z wysokim i niskim obrotem kostnym u badanych przez nas dzieci dializowanych były zbliżone (33% vs 29%). W opublikowanych w 1988 roku wynikach biopsji kości u dzieci dializowanych otrzewnowo Salusky stwierdził cechy nadczynności przytarczyc u 64% badanych (13). U dzieci dializowanych otrzewnowo Yalcinkaya i wsp. (14) w 2000 roku stwierdzili postacie z wysokim obrotem kostnym u 47% badanych. Spośród 20 dializowanych brazylijskich dzieci, postać z nadczynnością przytarczyc rozpoznano u 40% pacjentów, natomiast postać z niskim obrotem u 60% badanych (15).

W badanej przez nas grupie dzieci dializowanych nie stwierdziliśmy zależności częstości występowania poszczególnych rodzajów osteodystrofii od rodzaju dializy. Wśród naszych pacjentów, podobnie jak w badaniach Saluskiego opublikowanych w 1988 roku (13) i 2003 (16) nie stwierdzono częstszego występowania postaci z niskim obrotem kostnym u dzieci leczonych dializą otrzewnową. Takie dane pochodzą z badań histomorfometrycznych kości prowadzonych u dorosłych (17, 18). W latach 1990. Sherrard i wsp. (17) oraz Monier-Faugere i wsp. (18) stwierdzali ABD częściej u pacjentów leczonych DO niż HD. Większa częstość ABD u dorosłych dializowanych otrzewnowo może wiązać się z doбором pacjentów do tego rodzaju leczenia. W tej grupie chorych dominują ludzie starsi i chorzy na cukrzycę, co jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian z niskim obrotem kostnym (17, 19).

U chorych z PChN 3-4 nie stwierdzono różnic w zakresie stężeń PTH między poszczególnymi postaciami ON, natomiast u dzieci dializowanych stężenie PTH w postaci HP było wyższe niż w postaciach ABD i NB. Salusky i wsp. (13) nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w stężeniu PTH między poszczególnymi postaciami ON, jednak w badaniach opublikowanych w 2003 roku stwierdzili różnice stężenia PTH między postaciami z niskim i wysokim obrotem kostnym. Mimo istotnych różnic średnich wartości PTH u dzieci dializowanych między poszczególnymi postaciami osteodystrofii pojedyncze wyniki badania wykazują duże zróżnicowanie. Stężenia PTH wykazują duży rozrzut również w postaci NB, a wartości PTH nie różnią się w tej postaci między chorymi leczonymi zachowawczo i dializowanymi. Z punktu widzenia klinicysty, istotniejsze znaczenie ma górna wartość PTH. Przy stężeniu PTH wyższym niż 300 pg/ml, nie stwierdzano już postaci NB. Można więc powiedzieć, że takie stężenie PTH jednoznacznie określa, że pacjent ma postać z wysokim obrotem kostnym. Podobne obserwacje na podstawie międzynarodowego rejestru dzieci dializowanych otrzewnowo (IPPN – *International Pediatric PD Network*) podali Borzych i wsp. (20), którzy stwierdzali występowanie klinicznych i radiologicznych objawów osteodystrofii nerkowej przy stężeniach PTH > 300 pg/ml.

Stwierdzenie niskich wartości PTH u naszych chorych nie przesądzało jednoznacznie o rozpoznaniu

postaci osteodystrofii z niskim obrotem kostnym. Stężenia PTH < 100 pg/ml stwierdzano u 85% chorych z ABD, ale i u 73% z NB. Niskie stężenia PTH stwierdzano również w postaciach z wysokim obrotem kostnym, u 32% chorych z nadczynnością przytarczyc i u 33% z postacią mieszaną. Nawet bardzo niskie stężenia PTH (poniżej 50 pg/ml) stwierdzono u 2 dzieci z nadczynnością przytarczyc.

Istotne wydaje się ustalenie, jakie stężenie PTH jest niezbędne nie tylko dla utrzymania prawidłowego metabolizmu tkanki kostnej, ale i dla uzyskania prawidłowego wzrostu. Część autorów uważa, że stężenie PTH u dzieci z PChN 2-4 należy utrzymywać w granicach normy, co nie powoduje u nich pogorszenia wzrastania (21, 22). Na podstawie obserwacji przedstawionych w tej pracy wydaje się, że pojedynczy pomiar PTH ma ograniczoną wartość kliniczną, poza wartościami powyżej 300 pg/ml, które wskazują na postać z wysokim obrotem kostnym. Wg danych z rejestru IPPN (20) dzieci dializowane otrzewnowo ze stężeniem PTH wyższym niż 500 pg/ml wykazują istotne pogorszenie wzrastania.

Ze względu na ograniczoną wartość diagnostyczną oznaczania PTH dla rozpoznania postaci ON, wskazane jest równoległe oznaczenie jakiegoś innego markera odzwierciedlającego metabolizm kostny. Najłatwiej dostępne w codziennej praktyce jest oznaczenie aktywności FA. Różnice średnich wartości aktywności FA stwierdzano tylko u dzieci dializowanych między Mix i ABD, NB. Jednakże, gdy przyjrzymy się bliżej wynikom okazuje się, że tylko bardzo niskie wartości aktywności FA < 100 U/l występują wyłącznie, a poniżej 200 U/l prawie wyłącznie w postaciach ABD i NB. Wartości powyżej 200 U/l mogą występować praktycznie w każdej postaci ON. Różnice w średnich wartościach FA w poszczególnych typach osteodystrofii stwierdzali także Gerakis i wsp. (23) oraz Bervoets i wsp. (24). Wyższą aktywność FA stwierdzano w postaciach osteodystrofii z wysokim niż z niskim obrotem kostnym (16).

Stężenia OC różniły się jedynie między chorymi z PChN 3-4 i PChN 5 w postaci HP. Niezadowalające wyniki badania stężenia OC dla zróżnicowania postaci ON skłaniają niektórych autorów do stwierdzenia braku przydatności tego markera dla rozpoznawania obrotu kostnego (25, 26). Stężenie prokolagenu 1C w naszych badaniach nie wykazywało różnic stężeń w poszczególnych postaciach ON, badanie tego markera obrotu kostnego nie wydaje się więc przydatne do oceny rodzaju zmian kostnych u dzieci.

Średnie sCa były istotnie niższe w mieszanej postaci osteodystrofii niż w postaciach NB i ABD u dzieci z PChN 5. W pozostałych postaciach nie stwierdzano różnic w średnich stężeniach wapnia. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu fosforu między poszczególnymi postaciami. Natomiast współczynnik Ca x P był niższy w postaci mieszanej w stosunku do HP. Yalcinkaya i wsp. stwierdzali istotnie wyższe stężenia wapnia w postaciach z niskim obrotem kostnym (14) u dzieci dializowanych otrzewnowo.

## WNIOSKI

1. Badanie parametrów biochemicznych ma ograniczoną przydatność dla określenia typu osteodystrofii nerkowej, a biopsja kości pozostaje nadal złotym standardem dla ich rozpoznania.
2. Stężenia PTH intact > 300 pg/ml świadczą o nadczynności przytarczyc i o obecności zmian kostnych z tym związanych.
3. Przewaga zmian kostnych z wysokim obrotem kostnym u dzieci z PChN 3-4 może sugerować zbyt późne rozpoczęcie leczenia zaburzeń wapniowo-fosforanowych u dzieci z PChN.
4. Rodzaj zastosowanego leczenia nerkozastępczego nie ma istotnego wpływu na rodzaj zmian kostnych u dzieci z PChN 5.

## PIŚMIENNICTWO

1. Moe S, Cunningham J, Goodman W et al.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-53.
2. Malluche HH, Faugere M-C: Renal bone disease: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
3. Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E et al.: Renal osteodystrophy in adults and children. [In:] *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, edited by the American Society for Bone and Mineral Research, Kelseyville, California 1990; 200-12.
4. Groothoff JW: Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 849-53.
5. Groothoff JW, Offringa M, Van Eck-Smit BL: Severe bone disease and low bone mineral density after juvenile renal failure. *Kidney Int* 2003; 63: 266-75.
6. Schwartz GF, Haycock GB, Edelmann CM jr. et al.: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
7. Parfitt AM, Drezner M, Glorieux FH et al.: Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Min Res* 1987; 2(6): 595-610.
8. Ziółkowska H, Pańczyk-Tomaszewska M, Dębiński A et al.: Bone biopsy results and serum bone turnover parameters in uremic children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 666-71.
9. Ziółkowska H, Pańczyk-Tomaszewska M, Dębiński A et al.: Postacie osteodystrofii mocznicowej u dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 1998; 2(4): 233-8.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl.1): S17-S222.
11. Hodson EM, Evans RA, Dunstan CR et al.: Quantitative bone histology in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1982; 21: 833-9.
12. Waller S, Shroff R, Freemont AJ et al.: Bone histomorphometry in children prior to commencing renal replacement therapy. *Ped Nephrol* 2008; 23: 1523-9.
13. Salusky IB, Coburn JW, Brill J et al.: Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. *Kidney Int* 1988; 33: 975-82.
14. Yalcinkaya F, Ince T, Túmer N et al.: Spectrum of renal osteodystrophy in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Int* 2000; 42(1): 53-7.
15. Andrade MC, Carvalhaes JT, Carvalho AB et al.: Bone mineral density and bone histomorphometry in children on long-term dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(10): 1767-72.
16. Salusky IB, Goodman WG, Kuizon BD et al.: Similar predictive value of bone turnover using first- and second-generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1801-8.
17. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y et al.: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-42.
18. Monier-Faugere M-C, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 3:111-20.
19. Malluche HH, Faugere MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 1992;42(suppl 38):S62-S67
20. Borzych D, Rees L, Soo Ha I et al.: The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2010; 78: 1295-1304.
21. Waller S, Ledermann S, Trompeter R et al.: Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1236-41.
22. Waller S, Ridout D, Cantor T et al.: Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2005; 67: 2338-45.
23. Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E et al.: Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2000; 13: 437-43.
24. Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ et al.: Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(5): 997-1007.
25. Piscitelli J, Cabansag MR, Silverstein DM: Correlation among markers of renal osteodystrophy in pediatric hemodialysis patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12(6): 879-86.
26. Swolin-Eide D, Magnusson P, Hansson S: Bone mass, biochemical markers and growth in children with chronic kidney disease: a 1-year prospective study. *Acta Paediatr* 2007; 96: 720-5.

otrzymano/received: 05.10.2011  
zaakceptowano/accepted: 10.11.2011

Adres/address:  
\*Helena Ziółkowska  
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa  
tel.: (22) 629-34-23, fax: (22) 621-98-63  
e-mail: helenaziolk@op.pl