

TULBURĂRILE METABOLISMULUI CALCIULUI ȘI FOSFORULUI ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ (caz clinic)

Rodica Negru-Mihalachi, medic, secția hemodializă, **Dumitru Mastak**, secția hemodializă, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă

Introducere. Osteodistrofia renală include toate tulburările metabolismului mineral și osos cauzate de IRC [1]. Dereglările metabolismului calciului, fosforului și vitaminei D favorizează disfuncții ale glandei paratiroide care, la rândul său, are diverse manifestări clinice a sistemului osos.

Managementul osteodistrofiei renale rămâne la discreția medicului specialist [2,3]. Retenția de fosfați și hiperfosfatemia sunt manifestări ce se întâlnesc frecvent la pacienții cu IRC terminală. Hiperfosfatemia este prezentă la peste 70% în rândul pacienților supuși dializei, deși la utilizarea în tratament a preparatelor ce micșorează concentrația fosfaților în sânge, cum sunt chelatorii de fosfați [4]. Acest fenomen recunoscut pe parcursul a mai mulți ani drept un factor ce agravează hiperparatiroidismul la pacienții ce suferă de IRC [5]. Date recente din literatura de specialitate ne indică o revizuire a rolului critic al acestor modificări biochimice în dezvoltarea calcificărilor extrascheletale: arteriole și țesuturile moi [6-9]. Dovezi suplimentare sugerează că strategiile terapeutice îndreptate spre controlul retenției de fosfați și hiperparatiroidismul secundar, sporesc riscul calcificărilor vasculare și a țesuturilor moi, în special, la pacienții cu IRC terminală. Consecințele și riscurile administrării de lungă durată dozelor suprafizice de calciu și chelatorilor de fosfați în asociere cu dozele farmacologice de vitamina D, în tratamentul hiperparatiroidismului secundar, trebuie să fie cunoscute și bine apreciate, atunci când formulăm strategiile terapeutice de intervenție pentru corecția deficitului de calciu [2,6,8].

Calcificările vasculare pot fi un factor independent de risc, insuficient apreciat, în dezvoltarea patologiei cardiovasculare la pacienții cu IRC terminală și contribuie la rata înaltă a mortalității cardiovasculare la acești pacienți [7,10,11].

Metabolismul calciului. Variația de concentrație a calciului ionizat în sânge modulează activitatea receptorilor calciu-senzitivi (CaR) în celulele glandei paratiroide. Hipocalcemia stimulează PTH direct, inactivând CaR, iar concentrația Parathormon (PTH) se mărește odată cu scăderea concentrației calciu ionizat [12,13]. Starea de hipocalcemie cronică provoacă hiperplazia glandelor paratiroide cu hiperfuncție și dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar în IRC [12].

Hipocalcemia a fost unul din primele semne biochimice întâlnite la pacienții cu patologie cronică renală și la persoanele incluse în tratamentul prin hemodializă iterativă (fără suplimentare de preparate de calciu și compuși ai vitaminei D, chelatori de fosfați). Dieta strictă impusă pacienților cu IRC este în mare măsură responsabilă pentru nivelul scăzut al calciului seric. Conținutul de calciu, în alimentația pacienților cu IRC este mult sub recomandările Organizației Mondiale a Sănătății, insuficient pentru împiedicarea dezvoltării complicațiilor (osteodistrofiei renale). Absorbția de calciu în intestin fiind atenuată la majoritatea pacienților cu IRC, cauzată de dereglarea producerii renale de calcitriol și are loc tulburarea transportului de calciu intestinal vitamin D dependent. Efectele asociate conținutului mic de calciu în dietă și tulburările de asimilare ale calciului în intestine, duc la dezvoltarea hipocalcemiei, deși se suplimentau cu preparate de calciu și calcitriol.

La rândul său, utilizarea îndelungată a preparatelor de calciu și a chelatorilor de fosfați la pacienții cu IRC terminală aflați la tratament prin hemodializă au dus la apariția unui șir de complicații legate de depunerea extrascheletală a sărurilor de calciu: arteriopatii (inclusiv arterele coronariene, valvule cardiace), calcifilaxis, artropatie distructivă, bursită, fracturi osoase, rupere de tendoane calcinate în țesuturile moi (*fig 1,2*), [6, 8, 18]. Reducerea compleanței peretelui arterial din cauza calcificării porțiunii medii a peretelui arterial alterează pronunțat hemodinamica cu anumite consecințe nefavorabile cu dezvoltarea patologiei cardiovasculare la pacienții cu IRC terminală [7]. Una din măsurile de evitare a acestor complicații este menținerea nivelului calciului la valori suficiente, pentru satisfacerea necesităților nutriționale, dat fiind numărul mare de preparate ce pot produce un balans pozitiv al calciului total din organism [15]. Combinarea surselor dietetice și suplimentarea orală cu preparate de calciu pentru asigurarea a 1500-1800 mg de calciu elementar trebuie să fie suficientă pentru obținerea acestor obiective [2].

Metabolismul fosforului. Hiperfosfatemia este promotorul dezvoltării hiperplaziei glandei paratiroidice. Concentrația sporită de fosfor facilitează sinteza PTH prin stabilizarea PTHmRNA. Persistența cronică a cifrelor înalte ale fosforului poate de asemenea diminua eficacitatea tratamentului cu calcitriol la pacienții cu hiperparatiroidism [16]. Controlul adecvat al fosforului este important pentru prevenirea și managementul exesului PTH în IRCT. Hiperfosfatemia în sine reprezintă un factor independent de risc în mortalitatea înaltă la pacienții tratați prin hemodializă [4]. Morbiditatea cardiovasculară înaltă este influențată de hiperfosfatemie. Mecanismele responsabile rămân încă neelucidate, dar calcificările vasculare au un rol important [6].

Eforturile de a regla retențiile de fosfor la pacienții cu IRC terminală includ utilizarea chelatorilor de fosfați în paralel cu o dietă săracă în compuși fosforici [5]. Controlul adecvat al concentrației fosfaților serici este dificil de obținut prin hemodializă în regimul obișnuit de 3 ședințe săptămânal, sau diverse regimuri de dializă peritoneală. În această direcție o alternativă ar fi utilizarea metodelor de hemodializă nocturnă sau dializă de scurtă durată 6 zile în săptămână (ce este complicat din punct de vedere economic), care ar asigura o eficacitate a controlului fosfatemiei net superioară regimului de 3 ședințe în săptămână. Regimul de dializă utilizat este doar marginal adecvat pentru menținerea balansului fosfaților.

La etapa actuală, utilizarea chelatorilor de fosfați reprezintă una din metodele de elecție în managementul retenției de fosfați la pacienții cu IRC terminală [5]. Preferabili sunt agenții ce nu conțin aluminiu și calciu, pentru a minimaliza efectele adverse. Frecvent, preparatele chelatoare de fosfați cu conținut de calciu în dozele terapeutice utilizate pentru un control eficace al fosforului seric la pacienții ce nu sunt la tratament prin hemodializă, produc hipercalcemie. Rolul potențial al concentrației mare de calciu exogen ca factor ce contribuie la dezvoltarea și progresarea calcificărilor vasculare, ne sugerează evitarea administrării dozelor mari, suprafiziolgice de calciu exogen la pacienții cu funcție renală reziduală mică [6,8].

Caz clinic. Pacient sex masculin, născut 1946, aflat la tratament prin hemodializă iterativă din 1996 cu următorul **Diagnostic:** Nefrolitiază. Pielonefrită cronică a unicului rinichi stâng (nephrectomie 1984). Insuficiență renală cronică terminală V K/DOQI. Uremie depășită prin hemodializă iterativă. Osteoporoză secundară. Anemie. Cardiopatie ischemică. Fibrilație artrială cronică. Infarct miocardic vechi (1984). IC III (NYHA). Hepatită cronică postvirală (AntiHCV pozitiv).

Durata tratamentului prin hemodializă iterativă – 12 ani. Pe parcursul ultimilor 5 ani, în regiunea supraclaviculară, pe stânga s-a depistat o formațiune de 5 x 6 cm de consistență dură, aderată de țesuturile adiacente, inclusiv claviculă, indoloreă la palpare (*fig.1*).

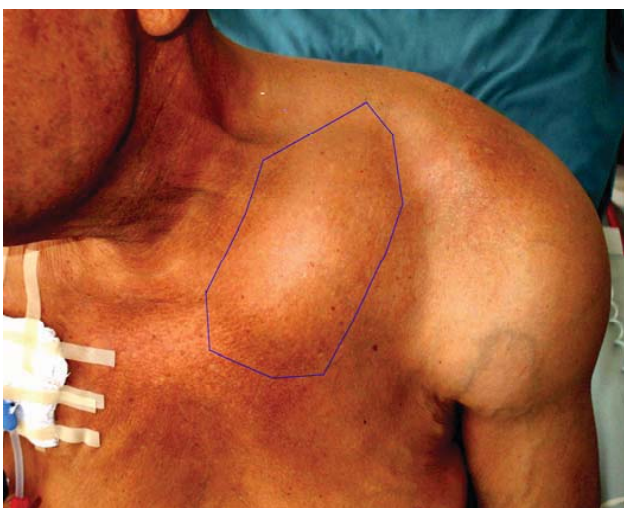


Fig.1. Depuneri de cristale de calciu în țesuturile moi periarticulare



Fig.2. Examen radiologic – același pacient

Examenul paraclinic. Radiografia cutiei toracice 2004 a depistat pe suprafața antero-inferioară a claviculei stângi o formațiune rotundă, de intensitate costală cu contur net în 1/3 medie a claviculei stângi 6 x 8cm. Concluzie: Calcificat (*fig.2*).

În anul 2005 dimensiunile formațiunii au crescut până la 11 x 8 cm. La examenul Dopler a fost fixată prezența formațiunii multicamerale cu pereți calcificați cu conținut lichid de ecodensitate sporită, aderată la claviculă în partea proximală și medie, posibil aderată de coasta I-II, nevascularizată.

Dinamica examenului radiologic efectuat în anul 2006 a arătat o creștere progresivă a formațiunii cu intensitate supracostală 14 x 12 cm, fixată neomogen cu multipli calcinați răspândiți pe toată aria claviculei. Examinarea ultrasonografică a formațiunii în 2007 a apreciat o colecție gigantă cu volum 400-450 ml, multiseptală bine delimitată, cu pereții 4-5 mm cu conținut neomogen, dens, cu calcificări parietale și intracavitare.

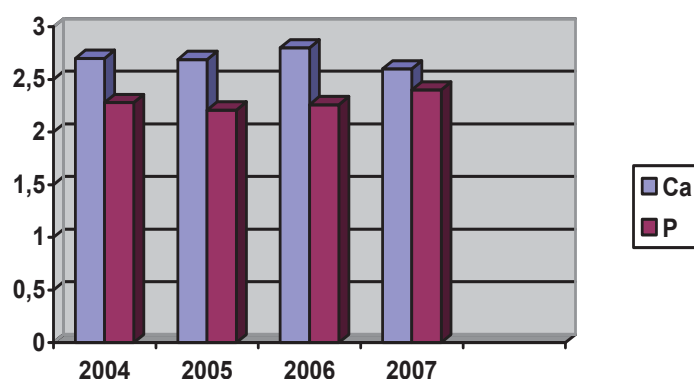
Colecția a fost punctată, de unde s-a obținut un conținut vâcos, de culoare galben-murdară, cu caracteristica morfologică de detrit cu cristale de calciu.

Indicii biochimici de laborator: fosfor, calciu, fosfataza alcalină au avut, pe parcursul anilor, următoarea evoluție (tab.1 valorile max):

Tabelul 1

Anul	Ca ⁺⁺ mmol/l	Fosfor mmol/l	Indicile Ca ⁺⁺ x P	Fosfataza alcalină u/l	Dimensiuni Rg cm
2004	2,7	2,28	76,68	250	6x8
2005	2,69	2,21	74,07	398	11x8
2006	2,8	2,26	78,85	402	14x12
2007	2,6	2,4	77,75	277	

Valorile fosforului au fost permanent sporite peste limitele normale (1,0-1,4mmol/l), valorile calciului ușor depășind limitele superioare admise (2,2-2,6mmol/l) (Graficul 1).



Graf.1. Valorile calciu-fosfor mmol/l

Astfel indicele Ca⁺⁺ X P depășește valoarea 70. Acest fapt este caracteristic pentru depozitele extrascheletale de calciu. Când produsul fosfo-calcic (Ca⁺⁺ X P) este mare, de 70 (>60) [18], depozitele subcutanate produc prurit cutanat, iar calcificările tumorale apar în jurul articulațiilor și pot afecta funcția acestora [18]. Pacientul a decedat din cauza complicațiilor cardiovasculare (CV) concomitente, fără a suporta o intervenție chirurgicală de înlăturare a formațiunii.

Discuții. Până în prezent sunt divergențe despre obținerea unei profilaxii a osteodistrofiei renale. Asigurarea unei concentrații normale (1,13-1,6mmol/l) a fosforului seric se efectuează, prin limitarea aportului de fosfați cu produsele alimentare până la 0,7- 0,8g/24 ore. În lipsa unui răspuns adecvat, sunt adăugate preparate chelatori de fosfați ce conțin calciu (carbonat-acetat de calciu) și fără conținut de calciu. Când nu se obține rezultatul scontat, se recurge la intervenția chirurgicală de paratiroidectomie.

Beneficiile utilizării preparatelor calcimimetice sunt argumentate în controlul hiperparatiroidismului secundar și în întârzierea modificărilor în glandele paratiroide la pacienții cu IRC terminală [17,18]. Toate strategiile terapeutice sunt îndreptate spre prevenirea dezvoltării și controlul asupra progresării hiperparatiroidismului secundar.

Bibliografie selectivă

1. Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, Salusky IB. Renal osteodystrophy in adults and children. In: Favus MJ, ed. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. Williams&Wilkins, Philadelphia: 1999 (342-363).
2. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001(59) 187-1201.
3. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990 (38) 193-211.
4. Blok GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J Kidney Dis* 1998; (31) 607-617.
5. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J Kidney Dis* 1994; (23) 229-236.
6. Goodman WG, Goldin J, Kuizon B D et ol. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;(342) 1478-1483.
7. Blacher J, Guerin A P, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; (38) 938-942.
8. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; (15) 1014-1021.
9. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; (14) 2178-2183.
10. Block GA, Port Fk. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients:recomendation for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; (35) 1226-1237.
11. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO, Ca⁺⁺ x PO product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in cronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; (12) 2131-2138.
12. Nemeth EF, Wallace J, Scarpa A. Stimulus-secretion coupling in bovine parathyroid cells- dissociation between secretion and net changes in cytsolic Ca²⁺. *J Biol Chem* 1986;(261) 2668-2674.
13. Ramirez JA, Goodman WG, Gornbein J et al. Direct in vitro comparison of calcium-regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; (74) 1489-1494.
14. Li YC, Amling M, Pirro AE et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vit D receptors-ablated mice. *Endocrinology* 1998;(139) 4391-4396.
15. Goodman WG. Historical perspective on the management of calcium and phosphorus metabolism in cronic renal failure: authors reply. *Am J Kidney Dis* 2001; (37) 197-201.
16. Llach F, Yudd M. The importace of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with cronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;(13) 57-61.
17. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in cronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [suppl 3] iii2-iii8.
18. Nicolae Ursea, Emilia Geavlete. Boala osoasă renală. Actualități în nefrologie.2000; 361-385.

Rezumat

Tulburările metabolismului fosforului și calciului, de comun cu boala osoasă renală, sunt sateliții permanenți al insuficienței renale cronice (IRC).

Unele metode de tratament ale tulburărilor metabolismului fosforului și calciului au fost reevaluate, prin prisma depistării complicațiilor tardive ale tratamentului de lungă durată, în efortul de a reduce și a preveni efectele nedorite posibile.

Controlul retenției de fosfați și prevenirea hiperfosfatemiei la pacienții cu IRC sunt punctele strategice ale managementului contemporan ale dereglărilor metabolismului fosfaților.

Calcificările arterelor și a valvulelor cardiace sunt complicații grave, fac parte din manifestările osteodistrofiei renale, ce afectează hemodinamica cardiovasculară și produce morbiditate cu mortalitate înaltă, printre

pacienții aflați la tratament, prin hemodializă iterativă. Utilizarea dozelor mari, uneori suprafizice, de calcitriol sau alte preparate din grupa vitaminei D în tratamentul hiperparatiroidismului, poate agrava hipercalcemia și hiperfosfitemia, crescând riscul de calcificare vasculară și tisulară.

Chelatorii de fosfați ce nu conțin calciu, analogi ai vitaminei D, compuși calcimimetici, oferă noi posibilități terapeutice în managementul osteodistrofiei renale.

Summary

Abnormalities in calcium and phosphorus metabolism are common, and metabolic bone disease develops often in patients with chronic renal failure (CRF). Effective clinical management includes measures to control phosphorus retention and prevent hyperphosphataemia, to maintain serum calcium concentration within the normal range and to prevent excess parathyroid hormone (PTH) secretion by the judicious use of vitamin D sterols. Certain of these interventions appear to increase the risk of soft tissue and vascular calcification in patients with end-stage renal disease (ESRD), changes that may contribute to the development of cardiovascular disease. Arterial calcification and cardiac valve calcification are two serious complications that adversely affect cardiovascular haemodynamics. The use of large, often supraphysiological, doses of calcitriol or other vitamin D sterols to treat secondary hyperparathyroidism may aggravate hypercalcaemia and hyperphosphataemia, further increasing the risk of soft tissue and vascular calcification. Phosphate – binding agents that do not contain calcium, new vitamin D analogues and calcimimetic compounds offer new therapeutic alternatives for managing renal osteodystrophy.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL FRACTURILOR PATELEI

Dumitru Darcuic, medic, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă

Introducere. Fracturile patelii sunt destul de frecvente în practică și evoluția lor este dominată de faptul că sunt fracturi articulare, care întrerup continuitatea aparatului extensor al gambei și sunt însoțite de interpoziție fibroasă care împiedică consolidarea. Tratamentul lor impune sarcini ortopedice serioase. Chiar și după tratamentul efectuat la timp și corect, rata artrozei femuro-patelare rămâne înaltă. Afectează 25-30% din persoane, preponderent în vârstă de 45-64 de ani, ce influențează progresarea gonartrozei – ceea ce constituie una dintre cele mai frecvente și invalidante forme de osteoartroză (2,4). S-a efectuat analiza rezultatelor la distanță a tratamentului chirurgical al pacienților cu fracturi de patelă, în dependență de gravitatea leziunii și tactica de tratament chirurgical urgent și urgent amânat.

Materiale și metode. În perioada anilor 2000-2005 în secțiile de Traumatologie № 1, № 2, № 3 și Ortopedie a CNȘPMU au fost tratați 125 bolnavi cu fracturi de patelă:

Femei – 43, în vârstă medie de 48 +/- 4,5 ani, bărbați – 82 în vârstă medie de 56 +/- 6,2 ani

După mecanism bolnavii s-au repartizat: cu fracturi prin mecanism direct – 38 cazuri, indirect – 80 cazuri, cu mecanism nestabil – 7 cazuri.

După viteza energiei traumatice: politraumatism – 12 cazuri, catatraumatism – 2 cazuri, traumatism sportiv – 56 cazuri, habitual – 40 cazuri, accidente rutiere – 15 cazuri.

Termenul de la traumatism până la intervenția chirurgicală a variat de la 3 ore până la 7 zile. În mediu pacienții au fost operați până la 48 ore +/- 3,2.

Conform clasificării descrise de V. Lupescu (1998), se prezintă pacienții cu următoarele deosebiri ale fracturilor de patelă: fără întreruperea aparatului extensor – 34, cu întreruperea aparatului extensor – 91:

A – fracturile bazei – 46, B – fracturile polului inferior – 12, C – fracturi totale deplasate – 67.

Tipul I – fracturi transversale simple – 32 (*tab. 1, fig. a-b*) tipul II – fracturi complexe (marginale verticale, polului, cu două fragmente de dimensiuni diferite) – 12 (*tab.1, fig. c-d*), tipul III – fracturi cominutive – 23 (*tab.1, fig. e*).