



Titel:	Metabolisk knoglesygdom – opsporing og behandling hos præmature
Forfattergruppe:	Anna Lewis, Bo Mølholm Hansen, Gitte Zachariasen, Signe Beck Nielsen, DPS ernæringsudvalg
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Neonatologi udvalget
Tovholders navn og mail:	Anna Lewis annaelisabetlewis@gmail.com

Metabolisk knoglesygdom hos præmature

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	3
Behandling	5
Monitorering	7
Diagnosekoder	7
Referencer	7
Interessekonflikter	7
Appendiks	8

Resume

Ekstremt præmature og børn med en fødselsvægt under 1500 gr er i øget risiko for at udvikle knogleskørhed. I engelsk litteratur bruges begreberne ”osteopenia of prematurity” eller ”metabolic bone disease of prematurity”.

Vi har i denne vejledning valgt at bruge benævnelsen metabolic bone disease, MBD.

Rakitis defineres som defekt chondrocytdifferentiering og manglende mineralisering af knoglernes vækstzoner. Rakitis er en radiologisk diagnose. MBD hos præmature skyldes primært calcium og fosfat mangel, men kan også være betinget af D-vitamin mangel.

Vejledningen er opdelt i screening og forebyggelse samt behandling og kontrol af MBD.

Baggrund

Hos fosteret sker knoglemineraliseringen primært i tredje trimester og faciliteres af aktiv transport af calcium og fosfat til fosteret over placenta. Omkring 80% af det nyfødte mature barns knoglemineralisering er sket i tredje trimester. Præmature børn og børn af mødre med placentainsufficiens vil således være i særlig risiko for at udvikle MBD. Forudsætningen for at denne gruppe børn opnår normal knoglemineralisering er sufficient tilførsel og optagelse af tilstrækkelige mængder af mineraler til knoglemineraliseringen samt D-vitamin.(1–5)

Det er beskrevet at op til 30% af præmature børn er i risiko for at udvikle MBD i varierende grader (2,3,6)

MBD giver sparsomme symptomer, men medfører øget risiko for frakturer. Begge dele opdages ofte tilfældigt som bifund på røntgenundersøgelser taget på anden indikation.

Det er vigtigt at forebygge og opspore MBD under indlæggelse på neonatalafdelingen for at sikre sufficient knoglemineralisering, forebygge de sværeste tilfælde og undgå frakturer. Det er endvidere beskrevet at svær MBD kan give reduceret længdevækst. Betydningen af nedsat knogledensitet på sigt er uafklaret men beskrives at persistere ind i voksenalderen, hvorfor risikoen for osteoporotiske frakturer må antages at være forøget.

Målgruppe:

Følgende børn anbefales screening for MBD.

- Børn med fødselsvægt <1000 gram og/eller GA<28 uger
 - Disse børn vil have lavere mineral depoter fra fødselen.
- Børn som er opereret for NEC / korttarmssyndrom.
 - Mange børn med NEC får receseret tarm hvilket kan lede til dårligere optagelse af vitamin D, calcium og fosfat. Inflammationen ved NEC kan endvidere medføre øget knogleresorbtion. Calcium og fosfat optages primært i den første del af tyndtarmen, vitamin D primært i distale jejunum.
- Børn i langvarig behandling med diuretika.
 - Diuretika øger den renale calciumudskillelse.
- Børn som får eller har fået behandling med steroid.
 - Korticosteroid påvirker knoglemineraliseringen på flere niveauer, dels ved at hæmme dannelsen af osteoblaste i knoglemarven, fremme nedbrydelsen af osteocytter samt øge udskillelsen af fosfat i nyrene.
- Børn med langvarigt TPN behov
- Børn med mistanke om malabsorption på baggrund af konkurrerende sygdom, f.eks. infektion.
- Svært væksthæmmede børn, < -3 SD.

Børn med cholestase eller leversygdom er i risiko for D-vitaminmangel på baggrund af en nedsat intestinal vitamin D optagelse. Behandling af denne gruppe børn skal foregå i samarbejde med en pædiatrisk gastroenterolog og/el. endokrinolog.

Symptomer og objektive fund

De kliniske symptomer er oftest sparsomme. Både de radiologiske rakis forandringer og frakturer opages ofte tilfældigt ifm. røntgenundersøgelser på anden indikation.

Symptomer såsom rosenkrans, hævelse af håndled (epifysesvulst) og forstørret fontanelle kan ses. Bløde kranieknogler (craniotabes) kan også forekomme.

Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser såsom osteogenesis imperfecta, andre forstyrrelser i calciumstofskiftet og sygdomme i D-vitamin metabolismen må overvejes.

Undersøgelser

Paraklinisk vurderingen af metabolisk knogle-status (2,7–10):

Børn i risikogruppe følges frem til de er 4 uger gamle med fosfat og calcium mindst en gang per uge. De sikres optimal tilførsel af både calcium og fosfat fra første leveuge.

Fire uger gamle screenes de med Ca-ion, fosfat, BASP, PTH.

Screening med Ca-ion, fosfat, BASP, PTH gentages hver 2. til 3. uge indtil udskrivelse såfremt barnet ikke udvikler tegn til MBD :

Vurdering af biokemiske markører for MBD er vist effektive til tidlig opsporing af MBD. Imidlertid kan hverken calcium, fosfat, BASP, PTH eller D-vitamin bruges alene men skal vurderes samlet.

Fosfat: (ref. interval 1,4-2,6 mmol/l(11)) Fosfat-ionen (PO_4^{3-}) danner sammen med calcium hydroxyapatitkrystallen, som er hovedbestanddelen i knogler. Vi har i denne vejledning valgt at angive anbefalede doser i mmol/kg/døgn. Det er i denne sammenhæng meget vigtigt at bemærke at molvægten for fosfat (PO_4) og fosfor (P) er forskellige. Angivet i mmol er de ækvivalente. Således er forholdet mellem mg og mmol:

Fosfor 1 mmol = 31 mg dvs 1 mg = 0,032 mmol

Fosfat 1 mmol = 95 mg dvs 1 mg = 0,011 mmol

- Eksempel på omregning af fosfat indhold i NAN pro 1:
 - Indeholder 23,9 mg fosfor/ 100 ml færdig blandning.
 - 23,9 mg fosfor x 0,032 mmol/mg = 0,76 mmol fosfor
 - 0,76 mmol fosfor = 0,76 mmol fosfat

Ved hypofosfatæmi ses calcium ofte samtidig forhøjet i plasma og urin.

Basisk Fosfatase (BASP)¹: (ref. interval 107-474 IU/l). BASP deriveres fra knogler (osteoblaster), lever og tarm*. Ved fravær af lever-/tarmsygdom indikerer forhøjet BASF øget knogleturnover. Samtidig forhøjet PTH peger imod øget knogleturnover pga. knoglenedbrydning (frisætning af calcium/fosfat fra knogledepotet). BASF ses også forhøjet i mineraliserings-/vækstfasen.

Værdier over 700 IU/l indikerer øget knogleturnover og BASP over 900 UI/l, sammen med fosfat <1,8 mmol/l, er vist at have en sensitivitet og specificitet på hhv 70% og 100% for MBD (10)

Ved tvivl om sygdom i knogle, lever eller tarm er det muligt at tage en BASP-type. Svaret vil blive givet som BASP fra henholdsvis knogle, levercanaliculi, leverendothel og tarm.

Parathyroidea Hormon, PTH: (ref. interval 2,0-8,5 pmol/l) Forhøjet PTH indikerer behov for ekstra calcium mobilisering fra knogledepotet og behov for øget calciumoptagelse fra tarmen. Forhøjede værdier over 20 pmol/l er associeret med udvikling af svær MBD (8).

OBS: Ikke alle laboratorier kan lave PTH analyse som mikroprøve. Såfremt mikroprøve ikke er tilgængelig kræver analysen 4 ml blod sv. til 2 ml plasma. Såfremt mikroprøve analyse ikke er

tilgængelig skærpes kravene til indikationen for måling af PTH (barnets kliniske tilstand, calcium, fosfat og basisk fosfatase).

25(OH)D: D-vitamindepotet måles ved vitamin D metabolitten 25(OH)D. Vitamin D faciliterer calcium og fosfat-optag i tarmen. Måling af den aktive vitaminmetabolit 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) er kun indiceret ved mistanke om hydroxyleringsdefekter og har ikke nogen værdi ved udredning af simpel D-vitaminmangel. **Det anbefales at 25(OH)D er > 50 nmol/l.**

Ioniseret-Calcium, Ca⁺⁺: (ref. interval: 1,2-1,48 mmol/l(11)) Ved to på hinanden følgende målinger af lav Ca-ion (<1,2 mmol/L) skal sufficient calciumindhold i ernæringen sikres. Ca-ion er ikke en egnet screeningsmarkør for MBD da normal Ca-ion kan opretholdes ved frisætning af calcium fra knogledepotet. I dette tilfælde vil PTH være forhøjet til over øvre reference (> 8,5 pmol/l).

Magnesium, Mg⁺⁺: (ref. interval: 0,65-1 mmol/l(11)) Sufficent niveau af magnesium er en forudsætningen for normal PTH funktion. Måling af Mg er indiceret ved vedblivende forhøjet PTH trods af sufficient tilbud af D-vit, calcium og fosfat.

Spot-urin-calcium/creatinin ratio, U-ca/cr ratio (ref: <3,8 mmol/mmol) Høj renal calciumudskillelse medfører risiko for udvikling af nefrocalcinose. Lav U-ca/cr ses ved høj calciumreabsorption og indikerer således behov for ekstra calcium tilførsel. Calciumudskillelsen monitoreres endvidere hos børn med erkendt MBD som har behov for mere end 5,0 mmol/kg/døgn calcium i mere end en uge.

Tubulær reabsorption af Fosfat, TRP% (ref : 71 - 78%): Ved hypofosfatæmi vil TRP>95% indikere høj tubulær fosfat reabsorption med behov for ekstra fosfattilførsel.

$$\text{Beregning af TRP\%} = 1 - \left(\frac{U_{\text{fosfat}}}{S_{\text{fosfat}}} \times \frac{S_{\text{creatinin}}}{U_{\text{creatinin}}} \right) \times 100\%$$

NB: Alle parametre angives i mmol/l.

Urin opsamles ved at påsætte pose i forbindelse med blodprøvetagning.

Ved hypofosfatæmi ses calcium ofte samtidig forhøjet i både plasma og urinen.

Røntgen: Rakitisforandringer kan først ses på røntgenundersøgelser når knoglemineraliseringen er nedsat 20-40%. Det anbefales at børn med parakliniske tegn på MBD får foretaget et røntgen af hånd- eller knæled for at bekræfte diagnosen, **dog tidligst 6-8 uger gamle.** Ved bekræftet rakitis kan røntgenundersøgelsen anvendes til at monitorere behandlingsrespons hver 6-8 uge.

Behandling

Sikring af suffcient ernæring; Særligt ved biokemisk tegn på mangel

- Alle børn i risikogruppen skal løbende sikres suffcient tilførelse af D-vit, calcium og fosfat, dette særligt i vækstfasen.
- Enteralt ernærede meget præmature (GA <30) eller svært væksthæmmede børn sikres fosfat tilskud efter første leveuge.
- Børn, som får fuldt beriget modernælk (f.eks. PreNan FM85) eller som er fuldt ernærede med præmatur mælkeerstatning (MME) har ofte ikke brug for yderligere D-vit, calcium og fosfat .

Såfremt barnet ikke biokemisk responderer på optimering af ernæring suppleres den parakliniske screening med 25(OH)D-vitamin, U-Calcium, U-kreatinin samt rtg af håndled/knæ mhp forekomsten af radiologisk rakitis.

Hvis et præmaturnt barn i vækstfase har lav calcium-ion i to på hinanden efterfølgende prøver bør man overveje at øge calcium-tilskud i ernæringen. Screening som svarende til 4 uger gammel, forud for opstart af calciumtilskud.

Børn, som overvejende får *parenteral* ernæring, TPN, anbefales (9):

- Totalt calciumindtag 1,5-2,0 mmol/kg/døgn
- Totalt fosforindtag 1,5-1,9 mmol/kg/døgn

Anbefalet *enteralt* indtag af calcium og fosfor (12):

- Calcium 3,0-3,5 mmol/kg/døgn (Calcium 1 mmol=40 mg)
- Fosfor 2-3 mmol/kg/døgn (Fosfor 1 mmol=31 mg)

Da den enterale absorption af calcium og fosfor/fosfat er inkomplet, er den anbefalede mængde for enteral indtagelse højere end den parenterale.

Indhold af calcium og fosfor i forskellige ernæringsprodukter (13)

Ernæring	Calcium	Fosfor
Modernælk, MM	0,7 mmol/100 ml	0,45 mmol/100 ml
MM+4% PreNan FM85	2,6 mmol/100 ml	1,85 mmol/100 ml
PreNAN discharge	2 mmol/100 ml	1,5 mmol/100 ml

Behandling af børn med paraklinisk MBD, dvs. S-fosfat <1,4 mmol/l, PTH>15 pmol/l og/-eller S-BASP> 700 UI/l eller vedvarende lav calcium-ion.

1. Gennemgå barnets ernæring med sikring af opnåelse af det anbefalede indtag. Overvej yderligere tilførsel af calcium, fosfat og D-vitamin.
2. Suppler paraklinik med TRP% og U-ca/cr for at sikre at der ikke er store renale tab af calcium eller fosfat.
3. De parakliniske analyser gentages efter 1-2 uger.
4. Såfremt der fortsat er lav calcium, lav fosfat, forhøjet basisk fosfatase eller forhøjet PTH suppleres med D-vitamin og røntgenoptagelse af hånd-/knæled mhp. rakisforandringer. Ved radiologisk påvist rakis anbefales:
 - a. Yderligere optimering af indtag. Der kan være behov for at øge indtaget af calcium til 5,0 mmol/kg/døgn og fosfor 4,5 mmol/kg/døgn.
 - b. 25(OH)D-vitamin analyseres mhp. D-vitamin status. Overvej øget tilskud til børn med risiko for vitamin D-malabsorption (f.x. børn med cholestase eller korttarm) eller børn født af mødre med risiko for lav 25(OH)D (f.x. mørk eller tildækket hud). D-vitamin tilskud op til 1500 IE kan være nødvendigt indtil der opnås tilstrækkeligt høj 25(OH)D-vitamin mhp at sikre optimal calcium absorption. Ved behov for behandling med D-vitamin over 800 IE/dagligt bør denne drøftes med pædiatrisk endokrinolog.
 - c. Behandlingen monitoreres med serumværdier af calcium, fosfat, magnesium og basisk fosfatase min. hver 14. dag. PTH monitoreres indtil normalisering.
 - d. Røntgen af hånd-/knæled kontrolleres hver 6-8. uge indtil normalisering af rakisforandringer/heling af evt. knoglebrud.
 - e. Overvej muligheden for seponering af evt diuretika eller korticosteroid.
 - f. Det er vigtigt at personale instrueres i varsom håndtering af barnet for at undgå frakturer, særligt ifm eventuel fysioterapi behandling.
5. For børn med bekræftet og behandlet MBD anbefales at man afslutter tilskud når biokemi og røntgen er normaliseret, ofte i minimum 3 måneder.

Calcium tilskud:

Aktuelt findes ikke oralt calciumtilskud magistrelt men brusetablet Calcium-Sandoz 500 mg (12,6 mmol) kan bruges.

1 tablet, 500 mg, opslemmes i 10 ml sterilt vand sv. 50mg/ml (1,25 mmol/ml).

Den ønskede dosis gives sammen med måltid.

Omrystes lige før brug. Blandingen er holdbar i 4 timer.

Alternativt kan bruges Calciumchlorid "SAD" 0,5 mmol/ml, iv-væske, til per oral brug.

Opløsningen indeholder sterilt vand og er pH-neutral.

Fosfat tilskud:

Fosfat 1 mmol/ml

Fosfat absorberes dårligt ved samtidig indgift af calciumholdig MM/MME, og skal derfor gives 30 min før måltid for at sikre sufficient optag.

Monitorering

Asymptomatiske børn uden paraklinisk tegn til MBD monitoreres med blodprøver hver 2-4 uge.

Diagnosekoder

DE55.0 Aktiv rakitits

Referencer

1. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 Sep;1(3):85–91.
2. Stigson L, Wackernagel D, Vanpée M, Domellöf M. Osteopeni hos prematurfödda barn. 2017;1–15.
3. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Nov;38(8):982–90.
4. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12861.
5. Montaner Ramon A, Fernandez Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Olivan Del Cacho MJ. [Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns]. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(4):487–94.
6. Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med*. 1996 Aug;28(4):275–82.
7. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE-D. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(37):e4837.
8. Moreira A, Swischuk L, Malloy M, Mudd D, Blanco C, Geary C. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity. Vol. 35, *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. United States; 2015. p. 667.
9. Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievanen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*. 2000 Jul;89(7):867–73.
10. Faienza MF, Amato ED, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity : Diagnosis and Management. 2019;7(April):1–8.
11. Rennie J. Rennie & Robertson textbook of Neonatology. 5 th Editi. Elsevier; 2012. 1360 p.
12. Al CA et. Enteral nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committe on nutrition. *JPGN*. 2010;50(1):85–91.
13. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. 2014;1–14.

Interessekonflikter

Forfatterne har ingen interessekonflikter.



Appendiks