

Neprospívání a recidivující hyponatremie u kojence

MUDr. Lucie Štíhová, MUDr. Jan Pajerek

Dětská klinika IPVZ, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a.s.

Autoři v článku uvádějí dvě kazuistiky neprospívajících kojenců s hyponatremií způsobenou pseudohypoaldosteronizmem různého typu.

Klíčová slova: neprospívání, kojenec, hyponatremie, pseudohypoaldosteronismus.

Failure to thrive and repeated hyponatremia in an infant

Authors present two case reports of hyponatremia in infants that failed to thrive, caused by different types of pseudohypoaldosteronism.

Key words: failure to thrive, infant, hyponatremia, pseudohypoaldosteronism.

Pediatr. praxi 2013; 14(1): 42–44

Úvod

Diferenciální diagnostika neprospívajícího kojence je velmi rozsáhlá a v běžné praxi se s ní setkáváme často. Neprospívání v kombinaci s minerálovým rozvratem může být akutním stavem ohrožujícím život. Při vyloučení častějších příčin včetně kongenitální adrenální hyperplázie je třeba pomýšlet na diagnózu pseudohypoaldosteronizmu (PHA). V uvedených dvou kazuistikách si ukážeme dvě z možných příčin této poruchy, dobře reagující na suplementační terapii chloridem sodným.

Kazuistika 1

Tříměsíční kojenec byl přeložen na naši kliniku ze spádového pracoviště, k dovyšetření neprospívání a recidivující hyponatremie. Jedná se o chlapce s nevýznamnou rodinnou anamnézou, první dítě zdravých rodičů. Perinatální období probíhalo bez komplikací, chlapec byl porozen ve 37. gestačním týdnu, dobře se adaptoval, byl eutrofický, plně kojený a do dvou měsíců prospíval. Prodělal mírný respirační infek, mimo nyníější onemocnění vážněji nestonal.

Na spádovém pracovišti byl hospitalizován dvakrát. K první hospitalizaci byl přijat ve 2,5 měsících věku pro zvracení s počínající dehydratací a úbytkem hmotnosti. Laboratorně byla zjištěna mírná hyponatremie a hyperkalemie. Ultrasonografické vyšetření břicha i centrálního nervového systému vyloučilo patologii dané oblasti. Vzhledem k dobrému efektu infuzní terapie (roztoky s obsahem Na, K), rychlé úpravě klinického stavu a normalizaci laboratoře byl chlapec čtvrtý den hospitalizace propuštěn domů. V domácím prostředí došlo k recidivě občasných zvracení. Chlapec ubral na hmotnosti, v kontrolní laboratoři progredoval minerálový rozvrat (Na 125 mmol/l, K 6,5 mmol/l, Cl 92 mmol/l, osmol. 270 mmol/kg), čtvrtý den od propuštění

byl znovu hospitalizován. Na oddělení byla doplněna další vyšetření (rentgen plic, EKG, sonografie srdce a ledvin, potní test), všechna bez patologie. Byly provedeny odběry na screening metabolických vad v Centru dědičných a metabolických poruch v Praze a na hormonální vyšetření v Endokrinologickém ústavu v Praze. Z předběžných výsledků byla hlášena normální hladina kortizolu a 17-hydroxyprogesteronu (17-OHP) v séru. Chlapec byl na infuzní terapii čilejší, s chutí sál z prsu. Po vysazení terapie ale přetrvávalo neprospívání a vzhledem k zatím neurčené diagnóze a trvající minerálové dysbalanci byl chlapec desátý den druhé hospitalizace přeložen na naše pracoviště.

Při přijetí na naši kliniku byl chlapec drobný až dystrofický, hmotností i délkou pod třetím percentilem (4000 g, 54 cm, obvod lebky 38,5 cm). Byl mrzutý, bledší, ale čilý, dobře hydratovaný, s hodnotami akce srdeční, krevního tlaku i dechové frekvence ve fyziologických rozmezích. Ve vstupní laboratoři přetrvávala metabolická acidóza s hyponatremií a hyperkalemii (pH 7,33, pCO₂ 3,95, bikarbonát 15,6, base excès -8,6, Na 128 mmol/l, K 7,2 mmol/l, osmolalita 270 mmol/kg). Glykemie, jaterní testy a renální parametry byly bez patologie. Ve vzorku moči byla zjištěna zvýšená koncentrace sodíku (U-Na 30 mmol/l), ostatní parametry vyšetření moči (chemické vyšetření, tubulární bílkoviny v moči – a1 a b2 mikroglobulin, kultivace) byly v normě, stejně tak i sonografické zobrazení ledvin a nadledvin. Chlapce jsme krátce observovali při volném kojení, klinické obtíže (spavost, horší sání, občasná zvracení) i abnormální biochemické parametry ale přetrvávaly, proto jsme druhý den zahájili substituci chloridem sodným (vzhledem k uspokojivému klinickému stavu jsme zvolili substituci perorální – 3 ml 5,85 % NaCl do každé

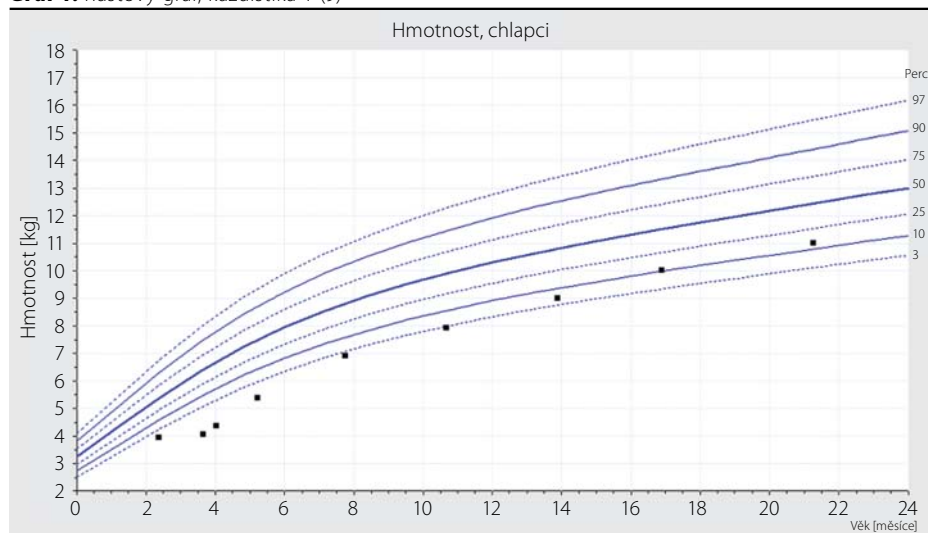
dávky stravy), chlapce bylo nutné přechodně sondovat. Klinický stav se na této terapii rychle normalizoval, během dvou dnů již dokrmování sondou nebylo nutné, chlapec prospíval. Postupně docházelo k plné úpravě vnitřního prostředí, s nutností snížení dávky dodávaného natria. Konečné výsledky endokrinologického vyšetření potvrdily normální hladinu kortizolu, 17-hydroxyprogesteronu i adrenálních androgenů (dehydroepiandrosteron, androstendion), v kombinaci s abnormálně vysokou hladinou aldosteronu a plazmatické reninové aktivity (aldosteron nad 10 nmol/l – norma 0–0,6, plazmatická reninová aktivita 56 ng/ml/h – norma 0,5–1,9). Chlapec byl propuštěn domů na perorální substituci natria (2 ml 5,85 % NaCl s každým kojením, cca 7–8x denně) s diagnózou pseudohypoaldosteronizmu.

Chlapec je dále sledován v endokrinologické ambulanci, nyní po dobu dvou let. Prospívá dobře (graf 1). Vyšetřované mineralogramy (Na, K) jsou opakovaně v normě, hladina aldosteronu se významně snížila a udržuje se lehce nad horní hranicí normy (1,43 nmol/l). Dávka perorální substituce natriem se do dvou let života chlapce prakticky nemění (vzhledem k přírůstku jeho hmotnosti tedy množství podávané soli na kg/den postupně klesá). Plné vysazení suplementační terapie zatím možné není, při pokusu došlo k významnému zvýšení hladiny aldosteronu (8,48 nmol/l).

Vzhledem k nekomplikovanému průběhu s postupně klesající potřebou suplementace natriem usuzujeme na primární pseudohypoaldosteronizmus typu Ib, tzv. renální typ, s očekáváním spontánní kompletní úpravy stavu. Současně zajišťujeme doplnění genetického vyšetření izolované DNA chlapce k ověření diagnózy mutace genu pro mineralokortikoidní receptor.

Tabulka 1. Typy pseudohypoaldosteronizmu (PHA) (1, 4)

	Typ PHA	Příčina
Primární PHA	PHA typ Ia (MTOD PHA – multiple target organ defect type I)	mutace genů pro epiteliální sodíkový kanál (ENaC) v ledvinách, potních a slinných žlázách, kolon
	PHA typ Ib (renální PHA)	mutace genů pro mineralokortikoidní receptor (MLR)
	PHA typ II (Gordonův syndrom, chloride shunt syndrome)	mutace genů pro protein kinázy – WNK kinázy 1 a 4
Sekundární PHA	renální patologie (obstrukční uropatie, infekce, tubulointersticiální nefritidy, amyloidóza aj.)	

Graf 1. Růstový graf, kazuistika 1 (9)

Kazuistika 2

Šestitýdenní chlapec, přeložený ze spádové-ho pracoviště k vyšetření hyponatremie.

Perinatální anamnéza chlapce je negativní – je z první fyziologické gravidity, byl donošený, eutrofický, s dobrou poporodní adaptací. Dosud nestonal. Závažná onemocnění se v rodinné anamnéze nevyskytují.

Do nemocnice byl chlapec přijat pro intoleranci stravy (odmítání prsu, špatné sání, ublíkávání až zvracení po jídle) s úbytkem hmotnosti při téměř týden trvajícím lehkém respiračním infektu – nazofaryngitidě. Ve vstupní laboratoři byla zjištěna metabolická acidóza s hyponatremií a hyperkalemií (pH 7,21, bikarbonát 16, base excès – 9,7, Na 124 mmol/l, K 6,8 mmol/l, osmolalita 258 mmol/kg). Chlapec byl afebrilní, lehce zahleněný, měl nízké zánětlivé parametry a negativní rentgen plic. Ultrasonografické vyšetření břicha a centrálního nervového systému bylo bez patologie. Na infuzní terapii (roztoky s obsahem Na, K) chlapec s chutí toleroval stravu, prospíval, parametry vnitřního prostředí se upravily. Po vysazení infuzí došlo k návratu klinických obtíží a laboratorního rozvratu, proto byl sedmý den hospitalizace přeložen na naši kliniku.

Při přijetí k nám byl chlapec drobný (hmotnost 3500 g, délka 53 cm, obvod lebky 36 cm), ale čilý, bez výraznější celkové alterace, s dobrou

hydratací a prokrvením. Ve vstupním krevním obraze byla patrna leukocytóza s trombocytózou (leukocyty $17,7 \times 10^9/l$, trombocyty $820 \times 10^9/l$), v biochemickém vyšetření mírná acidóza s hyponatremií a hyperkalemií (pH 7,3, pCO_2 5,5, bikarbonát 20,1, base excès -5,6, Na 127 mmol/l, K 6,5 mmol/l). Glykemie, jaterní testy a renální parametry byly bez patologie, hladina kortizolu a 17-hydroxyprogesteronu také v normě. Vzhledem k dobrému klinickému stavu byla zahájena perorální substituce chloridem sodným (2 ml 5,85 % NaCl do každé dávky stravy), která vedla rychle k normalizaci biochemických parametrů a ústupu klinických obtíží. V rámci vyšetření moči byla zachycena opakovaně leukocyturie se signifikantní bakteriurií prokazující močovou infekci (etiologicky *Staphylococcus aureus*), tubulární bílkoviny v moči (a1, b2 mikroglobulin) byly v normě. Byla indikována antibiotická terapie podle citlivosti (amoxicilin klavulanát). Při sonografickém vyšetření ledvin byl zjištěn megaureter vlevo, v diferenciální diagnóze s přítomností vezikoureterálního refluxu či stenózy ve vezikoureterální junkci. Při následně provedené mikční cystouretrografii vezikoureterální reflux prokázán nebyl. Výsledky endokrinologického vyšetření ukázaly vysoké hladiny aldosteronu i plazmatické reninové aktivity (aldosteron nad 10 nmol/l – nor-

ma 0–0,6, plazmatická reninová aktivita 40 ng/ml/h – norma 0,5–1,9). Klinický stav chlapce byl výborný, prospíval. Byl propuštěn domů na perorální substituci molárním roztokem NaCl (2 ml 5,85 % NaCl ke každému krmení, cca 7x denně), s diagnózou sekundárního pseudohypoaldosteronizmu.

Chlapec je dále sledován v nefrologické a endokrinologické ambulanci. Laboratorně se během dvou měsíců zcela normalizovala hladina aldosteronu. Od druhého měsíce léčby byla postupně snižována podávaná dávka natria až k úplnému vysazení suplementační terapie po cca 3,5 měsících léčby (v pěti měsících věku). Chlapec na běžné stravě dále prospívá, k recidivám močové infekce při zajišťovací terapii antibiotiky nedochází.

Jedná se o příklad sekundárního pseudohypoaldosteronizmu se spontánní úpravou stavu po přeléčení infekce dolních močových cest.

Diskuze

Pseudohypoaldosteronismus (PHA) je stav způsobený rezistencí buněk ledvinných tubulů k účinkům aldosteronu. Je provázený, i přes zvýšenou sérovou hladinu aldosteronu, klinickými a biochemickými projevy jeho nedostatku. PHA klasifikujeme do několika typů podle etiologie onemocnění (tabulka 1) (1).

PHA typu Ia je porucha způsobená mutací genů pro epiteliální sodíkový kanál (ENaC) vedoucí k poruše sodíkového transportu a tím závažné multiorgánové rezistenci k aldosteronu. Jsou postiženy sodíkové kanály nejen v ledvinách, ale i tlustém střevě, dýchacích cestách, slinných a potních žlázách. Pro multiorgánové postižení je pro tento typ PHA používána zkratka MTOD PHA-I (multiple target organ defect type I) (2). Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné, s výskytem sporadických mutací. Geny pro ENaC jsou uloženy na 12. a 16. chromozomu – SCNN1A (12p13), SCNN1B (16p12.2-p12.1), SCNN1G (16p12) (3). Porucha se manifestuje v novorozeneckém a časném kojeneckém období neprosíváním, periodami zvracení a dehydratace. Změna ve složení sekretu dýchacích

cest vede ke snížené obranyschopnosti projevující se opakovanými respiračními infekty, s možnou imitací cystické fibrózy (2). Typickým laboratorním obrazem je hyponatremie s hypernatriurezou, hyperkalemie, metabolická acidóza, zvýšená sérová koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity (1, 4). Vzhledem k perzistující poruše sodíkového transportu je nutná celoživotní suplementace vysokými dávkami natria, upravující iontovou dysbalanci, léčebné ovlivnění podáváním aldosteronu je neúspěšné. Závažnost symptomů se obvykle s věkem zmírňuje, v souvislosti s dozráním buněk proximálních tubulů (5).

U PHA typu Ib, tzv. renálního typu, je rezistence k aldosteronu omezena pouze na ledviny, klinický průběh je tedy příznivější (4). Mutace způsobující poruchu je v genu pro mineralkortikoidní receptor NR3C2, který je lokalizován na 4. chromozom (4q31) (3). Dědičnost je autosomálně dominantní, také s výskytem sporadických mutací. Manifestace onemocnění je obvykle v časném kojeneckém období. Závažnost klinických projevů je velmi variabilní, od téměř asymptomatických forem po závažnější formy s klinickými příznaky minerálové dysbalance odpovídajícími typu Ia. Laboratorní obraz je identický s typem Ia, obvykle méně závažný. Základem terapie je suplementace natria. Průběh je mírnější, onemocnění je tranzitorní, potřeba suplementace obvykle spontánně ustupuje (1, 4).

PHA typ II je extrémně vzácný a liší se zásadně klinickým i laboratorním obrazem od typů dříve uvedených. Onemocnění je autosomálně dominantně dědičné s lokusy na několika chromozomech (1q31–42, 17p11–q21, 12p13.3) (7). Mutace jsou v genech pro protein kinázy (WNK kináza 1 a 4), které regulují chloridové kotransportéry v distálním tubulu ($\text{Na} - \text{Cl}$, $\text{Na} - \text{K} - \text{Cl}$) (3). Dochází k poruše reabsorpce chloridů v nefronu s následkem hyperchloremické acidózy a hyperkalemické hypertenze. K manifestaci obvykle dochází v adolescentním období, proto také označení „adolescentní hyperkalemický syndrom“. Klinicky dominuje hyperhydratace, hypertenze, laboratorně hyperkalemie s acidózou. Koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity je oproti jiným typům PHA snižena (1). Častým příznakem je hyperkalciurie s nefrolitiázou. V léčbě se používá kombinace tiazidových diuretik s dietními opatřeními – restrikcí soli a kalia (2). Onemocnění je doživotní.

Sekundární pseudohypoaldosteronismus je přechodná rezistence tubulárních buněk k aldo-

Tabulka 2. Příčiny hyponatremie (4)

Hydratace organismu	U-Na <20 mmol/l	U-Na >20 mmol/l
Snižena	popáleniny průjmy cystická fibróza diuretika (pozdní)	adrenální insuficience pseudohypoaldosteronismus nenatriová osmotická diuréza diuretika (časná)
Normální/zvýšená	srdeční selhání jaterní cirhóza nefrotický syndrom	intoxikace vodou renální selhání SIADH

Tabulka 3. Některé příčiny hypoaldosteronismu (1, 7)

Hypoaldosteronismus
Snižena aktivita renin-angiotenzinového systému - hyporeninový hypoaldosteronismus (renální tubulární acidóza typ IV, diabetická nefropatie) - léky (nesteroidní antiflogistika, inhibitory ACE, cyklosporin A) Nedostatečná tvorba aldosteronu - kortizol v séru snížen - primární insuficience nadledvin - kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) - kortizol v séru normální - izolovaný hypoaldosteronismus - po odstranění adrenálního adenomu
Rezistence k aldosteronu (aldosteron v séru normální/zvýšený)
- pseudohypoaldosteronismus - léky (kalium šetřící diuretika, trimetoprim, cyklosporin A)

steronu způsobená renální patologií. Příčinou bývá nejčastěji akutní infekce močových cest na podkladě obstrukční uropatie nebo vezikoureterálního refluxu (1). Přítomnost současné infekce není nezbytná (7), příčinou onemocnění je řada včetně systémového lupus erythematoses či amyloidózy. Nejvíce rizikovou skupinou jsou kojenci pro nedostatečnou vyztálost buněk renálních tubulů, u kterých snáze dochází k necitlivosti vůči aldosteronu. Jedná se o přechodné onemocnění se spontánní úpravou po odléčení základní poruchy. V řadě případů může být průběh zcela asymptomatický (5, 8).

Diferenciální diagnostika hyponatremie, hypo/pseudohypoaldosteronismu je rozsáhlá (tabulky 2 a 3 převzaté z dostupné literatury) (1, 4, 7).

Závěr

Pseudohypoaldosteronismus je jednou z mnoha možných příčin zvrácení, minerálového rozvratu a neprospívání u novorozence nebo kojence. Při nálezu hyponatremie, hyperkalemie a hypernatriurie je nutné pomýšlet na deficit mineralokortikoidů, často však při zjištění vysokých hladin aldosteronu je konečnou diagnózou deficit aldosteronu relativní – tj. pseudohypoaldosteronismus. V těchto případech je nutné vyloučit močovou infekci a anomálii uropoetického traktu. U většiny dětí s PHA má suplementace NaCl dobrý efekt na klinický stav i laboratorní parametry a prognóza onemocnění je příznivá.

Literatura

1. Stárka L. Lékařské repetitorium endokrinologie. Praha: Triton 2010: 88–95.
2. Diaz-Thomas A, Pascual-y-Baralt JF. Pseudohypoaldosteronism. *Medicine*. <http://emedicine.medscape.com/article/924100>.
3. Generalized pseudohypoaldosteronism type 1 (ORPHA171876), Renal pseudohypoaldosteronism type 1 (ORPHA171871), Pseudohypoaldosteronism type 2 (ORPHA757), www.orpha.net.
4. Zapletalová J, Geier P, Mihál V. Hyponatremie jako příčina neprospívání. *Čes.-slov. Pediat.* 2005; 60(6): 385–388.
5. Doležel Z, Štarha J, Novotná D, Dostálová D. Secondary pseudohypoaldosteronism in an infant with pyelonephritis. *Bratisl. Lek. Listy* 2004; 105(12): 435–437.
6. Furgeson BS, Linas S. Mechanism of Type I and Type II Pseudohypoaldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1842–1845.
7. Štarha J, Doležel Z, Dostálová D. Jaká je Vaše diagnóza? *Čes.-slov. Pediat.* 2004; 59(10): 526.
8. Bogdanovic R, Stajic N, Putnik J, Paripovic A. Transient type 1 pseudohypoaldosteronism report on an eight-patient series and literature review. *Pediatric Nephrology* 2009; 24(11): 2167–2175.
9. Růstový graf. Státní zdravotní ústav, www.szu.cz.

Článek doručen redakci: 22. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2013

MUDr. Lucie Štíhová

Dětská klinika IPVZ, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.,
Krajská zdravotní, a. s.
Sociální péče 3 316/12A,
401 13 Ústí nad Labem
lucie.skvorova@kzcr.eu

