

SÚČASNÝ POHĽAD NA PATOFYZIOLÓGIU A DIAGNOSTIKU MONOSYMPOMATICKEJ NOČNEJ ENURÉZY – PRINCÍP „TROCH SYSTÉMOV“

MUDr. Eva Radvanská, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Cieľom práce je podať aktuálne informácie o patogenéze monosymptomatickej nočnej enurézy (MNE) v zmysle princípu „troch systémov“. Podľa súčasného názoru enuréza vzniká nesúlalom medzi nočnou produkciou moču, kapacitou močového mechúra spolu s neschopnosťou zobudiť sa, keď tento nesúlad nastane. Preto aj diagnostika MNE sa má zamerať na zistenie prvej príčiny MNE. Určenie, ktorý z „troch systémov“ (nočná produkcia moču, močový mechúr a spánok) je za MNE u daného dieťaťa najviac zodpovedný, prispeje k voľbe individualizovaného postupu liečby (desmopresín, anticholinergiká, alarm)

Kľúčové slová: enuréza, patofyziológia, polyúria, močový mechúr, spánok, diagnostika.

CURRENT VIEW OF PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS OF MONOSYMPTOMATIC NOCTURNAL ENURESIS – PRINCIPLE OF THREE SYSTEMS

In our work we aimed to give actual information about the pathogenesis of monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE) according to the principle of “three systems”. Upon recent research opinion enuresis is caused by mismatch between nocturnal urinary production and bladder capacity together with inability to awake, when this occurs. Therefore the diagnostic procedures in MNE have to be lead towards identification of the primary cause of nocturnal enuresis. The finding, which of the “three systems” (nocturnal urinary production, bladder capacity and sleep) is the most responsible for MNE in a concrete patient, will help to select the appropriate individualized therapy (desmopressin, anticholinergic treatment, alarm treatment).

Keywords: enuresis, pathophysiology, polyuria, bladder, sleep, diagnosis.

Názor na príčinu pomočovania prekonal niekoľko etáp. V 70. rokoch minulého storočia sa predpokladalo, že jeho hlavným vyvolávajúcim činiteľom sú psychické problémy. Neskôr však epidemiologické štúdie potvrdili pozorovania o rodinnom výskyte enurézy. Riziko vzniku enurézy u dieťaťa je 77%, ak obidvaja rodičia mali v anamnéze enurézu, 20–56%, ak len jeden z nich trpel nočným pomočovaním a len 15%, ak sa enuréza nevyskytla ani u jedného z rodičov (11). Najčastejšie sa ukazuje autozomálne dominantný typ dedičnosti s vysokou penetranciou, ale sú práce, ktoré poukazujú aj na podskupinu s autozomálne dominantným typom dedičnosti s nízkou penetranciou a s autozomálne recesívnym typom dedičnosti. Na túto genetickú súvislosť poukazujú aj molekulárno-biologické štúdie, pri ktorých sa našla genetická väzba na markery na 5 rôznych chromozómoch: 8, 12, 13, 22 a 17 (11).

Monosymptomatická nočná enuréza (MNE) je podľa súčasného názoru multifaktoriálna porucha. Môže byť spôsobená rôznymi patogenetickými mechanizmami, resp. ich kombináciou.

Rodinný výskyt enurézy, ako aj jej spontánny ústup u väčšiny detí, svedčí o úlohe pravdepodobne vrodených funkčných odchýlok, ktoré spomaľujú „dozrievanie“ mechanizmu kontroly vylučovania moču. Dnes sa všeobecne uznáva, že MNE je spôsobená nesúlalom medzi nočnou kapacitou močového mechúra a noč-

nou produkciou moču spolu s neschopnosťou zobudiť sa, keď tento nesúlad nastane (2). Tento princíp „troch systémov“ má okrem teoretického aj dôležitý klinický význam pre voľbu individualizovanej liečby MNE.

Produkcia moču – prvý systém

Denný rytmus produkcie moču je u ľudí riadený vnútorným cirkadiánnym pacemakerom, prostredníctvom regulácie vylučovania bezsolútovej vody (sekrécia antidiuretického hormónu (ADH)) a riadenia vylučovania elektrolytov (volumoregulačné hormóny, ako sú angiotenzín II, aldosterón a renín).

Ak produkcia moču v noci presiahne normálnu funkčnú kapacitu močového mechúra vzhľadom na vek pacienta, hovoríme o nočnej polyúrii. Ak je hlavnou príčinou zvýšené vylučovanie vody, je to bezsolútová polyúria. Okrem vylučovania čistej vody sa na zvýšení diurézy môže podieľať aj zvýšené vylučovanie osmoticky aktívnych látok, ktoré väzbou na seba následne zvýšia aj vylučovanie vody, a tým aj celkovo moču. Takýmito látkami sú elektrolyty, hlavne sodík, ale aj iné substancie, ako napr. glukóza.

Bezsolútová polyúria

Ukázalo sa, že je signifikantný rozdiel v pomere dennej a nočnej produkcie moču medzi enuretickými a zdravými deťmi. U enuretic-

kých detí je tento pomer signifikantne nižší než u ich zdravých rovesníkov. Zároveň sa zistilo aj cirkadiálne zmeny v osmolalite moču. U zdravých detí sú hodnoty osmolality moču vyššie v noci ako cez deň, kým u enuretických detí sa nenašla diurnálna variácia v osmolalite moču, dokonca sa ukázal slabý pokles počas noci oproti hodnotám cez deň. Podobné rozdiely sa našli aj v plazmatických koncentráciách antidiuretického hormónu. Kým zdravé deti vykazujú diurnálne zmeny so signifikantne vyššou hladinou ADH počas noci ako cez deň, pacienti s enurézou vykazujú iba miernu diurnálnu variáciu. Nočné hladiny ADH sú signifikantne nižšie u enuretických pacientov v porovnaní s kontrolnou skupinou (10, 14).

Tieto zmeny sú charakteristické pre väčšinu, ale nie pre všetkých pacientov s enurézou. Ukázalo sa, že enuretici tvoria heterogénnu skupinu, v ktorej sa nájdu aj jedinci bez nočnej polyúrie, s normálnymi nočnými hladinami ADH, či jedinci s polyúriou, ktorí neodpovedajú na liečbu desmopresínom.

Prostaglandíny

Prostaglandín E2 (PGE2) a regulácia jeho vylučovania je pravdepodobne tiež spojená s patogenézou MNE. Kým u zdravých detí je prítomný jasný cirkadiánný rytmus vo vylučovaní PGE2 do moču s poklesom v noci, tento jav nie je prítomný u všetkých enuretických

detí. U detí s polyurickou MNE, ktoré neodpovedajú na liečbu desmopresínom, sa našla zvýšená nočná produkcia PGE2 (8). Úlohu PGE2 v patogenéze MNE by mohla vysvetliť určitá efektívnosť empirickej liečby indometacínom u niektorých pacientov s enurézou (3).

Vylučovanie sodíka močom. Zvýšená produkcia moču môže byť spôsobená zvýšeným vylučovaním sodíka. Ukázalo sa, že enuretici s nočnou polyúriou majú signifikantne vyššie frakčné exkrécie sodíka počas noci ako enuretické deti bez nočnej polyúrie alebo ich zdraví rovesníci (15). Táto zmena môže byť aspoň čiastočne spôsobená odlišnou reguláciou angiotenzínu II, čo sa prejavuje jeho zníženými plazmatickými hladinami v noci.

Z ostatných endogénnych substancií v patogenéze MNE môžu hrať úlohu: atrálny natriuretický peptid, melatonín, angiotenzín II, aldosterón, renín a pravdepodobne mnoho ďalších, ktoré sú zapojené do regulácie vodno-soľnej homeostázy organizmu. Ich význam však nie je zatiaľ dostatočne definovaný.

Vylučovanie vápnika močom. Aj exkrécia vápnika sa dnes venuje veľká pozornosť v patogenéze MNE. Zvýšené vylučovanie vápnika počas noci sa pozorovalo u 40% enuretických detí. Ukazuje sa navyše, že je spojené so zníženým vylučovaním aquaporínu 2 (AQP 2) do moču počas noci, čo je pravdepodobne spôsobené zníženou nočnou expresiou AQP 2 v apikálnej membráne buniek zberných kanálikov obličiek.

U detí so zníženým vylučovaním antidiuretického hormónu a hyperkalciúriou sa ukazujú sľubné výsledky pri kombinovanej liečbe desmopresínom a diéte s nízkym obsahom sodíka (5 g/deň) a vápnika (500 mg/deň). Na uvedenej liečbe sa upravila hyperkalciúria, signifikantne sa znížil aj pomer nočnej a dennej produkcie moču a dochádza k redukcii počtu mokrých nocí o viac ako 50% u 90% detí. Pomer exkrécie AQP 2 počas dňa a noci sa tiež dostal na hodnoty blízke fyziologickým hodnotám. Pri zastavení diétovej terapie sa vylučovanie vápnika močom znova zvýšilo, signifikantne sa zvýšil pomer exkrécie AQP 2 počas dňa a noci napriek pokračovaniu v liečbe desmopresínom a znovu sa objavila enuréza (18). Teda ukazuje sa, že zvýšený prívod a následné zvýšené vylučovanie vápnika môže u časti detí prispieť k nočnej polyúrii. Tieto zistenia môžu mať význam aj pre liečbu ťažkých foriem enurézy, ktoré majú dokázanú nočnú polyúriu a predsa neodpovedajú na liečbu desmopresínom.

Obštrukcia horných dýchacích ciest a sleep apnoe syndróm

Obštrukcia horných dýchacích ciest je známou príčinou nočnej polyúrie u dospelých (17) a môže prispieť aj ku vzniku MNE u detí. Incidencia enurézy u detí s obštrukciou horných

dýchacích ciest sa udáva až na 34,5%, pričom u 2/3 z nich dochádza k vymiznutiu enurézy po operačnom riešení obštrukcie (1). Jakubíková a spol. hodnotili výskyt enurézy u detí, ktoré podstúpili adenotómiu alebo tonzilektómiu. Z týchto detí malo symptómy obštrukcie horných dýchacích ciest 7,34% (chrápanie, spánkové apnoe) a enurézu 2,5%. Pooperačne bolo hodnotených 18 detí, z ktorých symptómy obštrukcie horných dýchacích ciest vymizli u všetkých, kým enuréza vymizla u 16 detí (88,9%) (7).

Močový mechúr – druhý systém

Enurézu okrem objemu moču ovplyvňuje aj rezervoárová funkcia močového mechúra, ktorá sa vyjadruje ako jeho funkčná kapacita.

Nočná funkčná kapacita močového mechúra (NFK) označuje množstvo moču, pri ktorom pomočenie nastane. NFK sa zdá byť kľúčovým parametrom v patogenéze nočnej enurézy, ale priame určenie jej veľkosti v praxi môže byť technicky sťažené. Zistila sa však dobrá korelácia medzi NFK a dennou funkčnou kapacitou močového mechúra (DFK) a bolo navrhnuté množstvo metód, postupov na určovanie DFK. Normálne hodnoty DFK sa zisťovali v rôzne veľkých súboroch pacientov či zdravých detí, použitím metódy vymočených objemov, ale aj cystometrie, po vodnej náložii ale aj pri nedefinovanom príjme tekutín (tabuľka 1). Pre klinické účely sa najčastejšie odporúča určenie normálnej DFK podľa Koffovej formuly: vek + 2 (uncie), resp. $28,35 \times (\text{vek} + 2)$ (ml). Táto bola pre dennú prax zjednodušená nasledovne: $30 \times \text{vek} + 30$ (ml).

Naše skúsenosti s meraním DFK u enuretických a zdravých detí sú uvedené na obrázku 2 a 3. Za DFK sa stanovila maximálna vymočená porcia moču pri ľubovoľnom príjme tekutín a po vodnej náložii u 52 enuretikov a 18 zdravých detí. DFK bola u väčšiny enuretikov nižšia ako normálna DFK odhadnutá Koffovou formulou. Je pozoruhodné, že aj DFK zistená u zdravých detí zaostáva za očakávanou hodnotou DFK vzhľadom na vek vypočítanou podľa Koffovej formuly. Aj keď je počet vyšetrení zatiaľ iba skromný, výsledky poukazujú na nutnosť preverenia normálnej DFK v slovenskej detskej populácii.

Napriek nejednotnosti v terminológii a spôsobe určovania DFK veľa nezávislých prác ukazuje jej silnú prediktívnu hodnotu, čo sa týka odpovede na liečbu u MNE (4, 16). Keď má močový mechúr príliš nízku kapacitu, často nie je možné znížiť produkciu moču pod túto hodnotu, a preto liečebné metódy upriamené výlučne na ovplyvnenie produkcie moču môžu zlyhávať. Z druhej strany pri kombinovanej liečbe desmopresínom a oxybutinínom efektívnosť liečby môže byť zvýšená u pacientov „non-responderov“ na desmopresín. Potvrdzujú to naše výsledky, kde sme hodnotili liečbu desmopresínom u 48 enuretických detí. Z nich 33 pacientov (65%)

odpovedalo na liečbu desmopresínom viac ako 50% redukcii počtu mokrých nocí za týždeň („responderi“), kým u 15 detí bola efektívnosť terapie nižšia („non-responderi“). Následne u „non-responderov“ na desmopresín (35%) sa do ich liečby pridalo oxybutinín. Na tejto kombinovanej liečbe došlo k signifikantnej redukcii počtu mokrých nocí (z $3,8 \pm 0,3$ za týždeň počas liečby desmopresínom na $1,5 \pm 0,3$ počas kombinovanej terapie) (12).

Centrálny nervový systém – spánok – tretí systém

Všeobecne rodičia udávajú, že deti s MNE sú „veľmi dobrí spáči“ – spia nezvyčajne hlboko. „Hlboký“ spánok je však typický jav pre detský vek. Nedá sa očakávať, aby sa deti spontánne budili na pocit preplnenia močového mechúra. Svedčí o tom aj pozorovanie, pri ktorom pri zaťažení zdravých detí, ktoré nemali enurézu v anamnéze, vodnou náložou pred uložením sa do postele, 1/3 z nich sa počas spánku pomočila, bez toho, aby sa zobudila na pocit z preplneného močového mechúra (9).

Ani EEG záznamy enuretických detí nedokázali výrazné abnormality v spánku. Zistila sa však zvýšená delta aktivita v EEG zázname pacientov s MNE v porovnaní so zdravými deťmi (6). V zápätí sa hodnotilo, v ktorej fáze spánku dochádza k enuretickým epizodám. Neveus a spol. zistili, že enuretické epizódy sa vyskytujú v ktoromkoľvek nočnom období, ale predovšetkým počas non-REM fázy spánku. U enuretických detí s dobrou odpoveďou na liečbu desmopresínom vznikli enuretické príhody hlavne počas prvých hodín spánku, kým deti neodpovedajúce na liečbu desmopresínom mali enuretické príhody počas celej noci (13). Môže to súvisieť s tým, že pri uložení dieťaťa do horizontálnej polohy sa zvýši venózný návrat do pravej predsene, čím sa následne zvýši diuréza v prvých hodinách spánku. V prípadoch, keď je hlavnou príčinou enurézy nočná polyúria z nedostatočnej nočnej produkcie ADH, nastane zvýšenie diurézy a vzniká aj enuréza už v prvých hodinách spánku. To zodpovedá dobrej klinickej odpovedi na liečbu desmopresínom. Naopak u detí, ktoré majú normálnu nočnú produkciu ADH, zvýšenie diurézy po uložení dieťaťa do postele je miernejšie. V týchto prípadoch je patomechanizmus enurézy iný a enuréza sa môže vyskytnúť v ktoromkoľvek časti nočného obdobia.

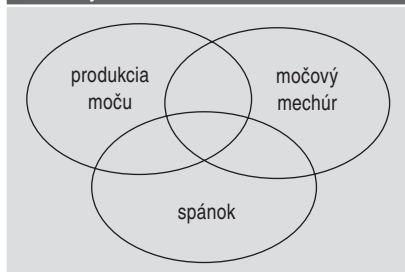
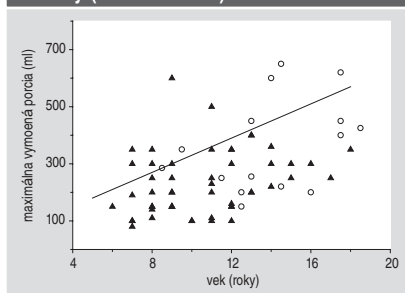
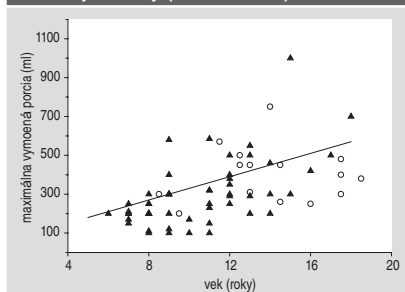
Diagnostika MNE

U každého dieťaťa, ktoré navštívi lekára pre pomočovanie, sa odporúča dodržať štandardný diagnostický postup. Po dôkladnej anamnéze a základnom fyzikálnom vyšetrení je potrebné sa zamerať na potvrdenie alebo vylúčenie organickej príčiny pomočovania (vyšetrenie moču, sonografia močového traktu

Tabuľka 1. Určovanie funkčnej kapacity močového mechúra

autor	Berger, R. M. 19837	Kaefer, M. 1997	Koff, S.A. 1983	Starfield, B. 196
Metóda určenia kapacity močového mechúra	náplň močového mechúra pri cystoskpii/cystografii	náplň močového mechúra pri cystografii	cystometria	vymčený objem
Príjem tekutín	nedefinovaný (spontánny)	nedefinovaný (spontánny)	nedefinovaný (spontánny)	vodná nálož
Počet enuretikov / zdravých detí	68 / 132	0 / 2066	0 / 35	221 / 203
Formula (ml)	28,35 (vek + 2)	28,35 × 4,5 × vek 0,40	28,35 × (vek + 2)	neurčená

Obrázok 1. Patofyziológia MNE – princíp „troch systémov“

Graf 1. Porovnanie funkčnej kapacity močového mechúra stanovenej pri ľubovoľnom prijíme tekutín u enuretických pacientov (čierny trojuholník, n = 52) a zdravých detí (biely kruh, n = 18), niektoré z hodnôt sa prekrývajú. Súvislá čiara predstavuje normálnu kapacitu močového mechúra vzhľadom na vek stanovenú podľa zjednodušenej Koffovej formuly ($30 \times \text{vek} + 30$)Graf 2. Porovnanie funkčnej kapacity močového mechúra stanovenej po vodnej náloži u enuretických pacientov (čierny trojuholník, n = 52) a zdravých detí (biely kruh, n = 18), niektoré z hodnôt sa prekrývajú. Súvislá čiara predstavuje normálnu kapacitu močového mechúra vzhľadom na vek stanovenú podľa zjednodušenej Koffovej formuly ($30 \times \text{vek} + 30$)

spolu s určením postmikčného rezídua, frekvencia močenia, veľkosť jednotlivých vymočených porcií moču).

Ak sa organické príčiny vylúčili a z uvedených vyšetrení je zjavné, že sa jedná o MNE, je potrebné zistiť, ktorý z uvedených patomechanizmov sa na pomočovanie najviac podieľa. Na

základe súčasných predstáv o komplexnosti patogenézy MNE sú dve ďalšie otázky, ktoré sa majú pred voľbou liečby zodpovedať: 1. Aká je nočná produkcia moču? 2. Aká je funkčná kapacita močového mechúra dieťaťa?

Nočnú produkciu moču je možné stanoviť rôznymi spôsobmi – napr. močovými katétami, alebo zberným systémom pomocou adhezívnych sáčkov na genitál. Najjednoduchšou a najmenej invazívnou metódou je použitie plienok na noc a ich váženie večer pred uložením sa do postele a ráno po prebudení sa. Rozdiel v odvážených hodnotách spolu s údajom o nýktúrii a prvou rannou porciou moču udávajú nočnú produkciu moču.

Nočná produkcia moču nie je rovnaká počas všetkých nocí, mení sa z noci na noc. To je dôležité mať na pamäti pri hodnotení nočnej polyúrie enuretických detí. Nočná polyúria je u nich väčšinou prítomná iba počas tých nocí, keď enuréza nastane (5). Preto je potrebné sledovať produkciu moču aspoň počas 2 týždňov.

Funkčná kapacita močového mechúra sa dá stanoviť meraním jednotlivých vymočených porcií počas 4 dní pri ľubovoľnom prijíme tekutín, resp. meraním maximálnej vymočenej porcie po štandardnej vodnej náloži (20 ml/kg hmotnosti vypité v priebehu 30 minút).

Po dodržaní uvedeného diagnostického postupu sa už dá určiť primárny patofyziologický mechanizmus MNE u daného dieťaťa v zmysle princípu „troch systémov“. Výber liečebnej metódy by mal byť v súlade s týmito zisteniami, a to v zmysle ovplyvnenia systému, ktorý je v danom prípade za enurézu najviac zodpovedný.

Zoznam skratiek:

MNE – monosymptomatická nočná enuréza

ADH – antidiuretický hormón

PGE2 – prostaglandín E2

AQP 2 – aquaporín 2

NFK – nočná funkčná kapacita močového mechúra

DFK – denná funkčná kapacita močového mechúra

Literatúra

1. Cinar U, Vural C, Cakir B, Topuz E, Ihsan Karaman M, Turgut S. Nocturnal Enuresis and Upper Airway Obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2001; 59: 115–118.
2. Djurhuus JC, Rittig S. Nocturnal enuresis. *Curr Opin Urol*, 2002; 12: 317–320.
3. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; CD002238.
4. Hamano S, Yamanishi T, Igarashi T, Ito H, Murakami S. Functional bladder capacity as predictor of response to desmopressin and retention control training in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Eur Urol*, 2000; 37: 718–722.
5. Hansen MN, Rittig S, Siggaard C, Kamperis K, Hvistendahl G, Schaumburg H, Schmidt F, Rawashdeh YF, Djurhuus JC. Intra-Individual Variability in Nighttime Urine Production and Functional Bladder Capacity Estimated By Home Recordings in Patients with Nocturnal Enuresis. *J Urol*, 2001; 166: 2452–2455.
6. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*, 2000; 34: 294–302.
7. Jakubiková J, Lysý J, Staniková A, Shioa A. Enuréza a adenotonzilárna hypertrofia. *Čes-slov Pediat*, 2004; 59: 420–421.
8. Kamperis K, Rittig S, Jorgensen KA, Djurhuus JC. Osmotic diuresis in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and DDAVP resistant nocturnal polyuria. *Book of Abstracts from ICCS – ESPU Biennial Meeting*. Gent, 2004.
9. Kirk J, Rasmussen PV, Rittig S, Djurhuus JC. Provoked enuresis-like episodes in healthy children 7 to 12 years old. *J Urol*, 1996; 156: 210–213.
10. Kovács L, Rittig S. Patofyziológia primárnej nočnej enurézy. *Čes-slov Pediat*, 1995; 50: 137–143.
11. Kovács L, Valanský L, a kol. Poruchy močenia u detí. Osveta, Martin, 2001.
12. Kovács L, Podracká L, Geciková M, Radvanská E, Baltesová T. Denná funkčná kapacita močového mechúra u detí s primárnou nočnou enurézou. *Čes-slov Pediat*, 2003; 58: 628–632.
13. Neveus T, Stenberg A, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics*, 1999; 103: 1193–1197.
14. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol*, 1989; 256: F664–F671.
15. Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB, Djurhuus JC. Sodium regulating hormones in enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1999; 202: 45–6: 45–46.
16. Rushton HG, Belman AB, Zaontz MR, Skoog SJ, Sihelnik S. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*, 1996; 156: 651–655.
17. Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA, Arnold J, Burgio KL, Pillion DJ. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep*, 2004; 27: 139–144.
18. Valenti G, Laera A, Gouraud S, Pace G, Aceto G, Penza R, Selvaggi FP, Svelto M. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002; 283: F895–F903.