

Neprospievajúce dojča s opakovanými horúčkami

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

2. detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou, Bratislava

Pediatr. prax, 2011, 12 (2): 75

Autozómovo-recesívny hereditárny nefrogénny diabetes insipidus (HNDI) je zriedkavé ochorenie, ktoré na rozdiel od X-viazanej formy ochorenia postihuje chlapcov aj dievčatá v rovnakej miere.

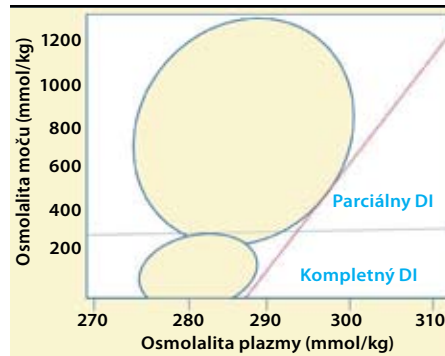
Kazuistika

6-mesačné donosené hypotrofné dievčatko bolo poukázané do nemocnice pre neprospievajúce, odmietanie mliečnej výživy a opakujúce sa nevyvetliteľné ataky horúčiek. Pacientka bola hospitalizovaná prvýkrát vo veku dvoch mesiacov pre vysoké horúčky. Podobné epizódy sa opakovali v nepravidelných intervaloch, čo si vyžadovalo ďalšiu hospitalizáciu.

Pri prijímaní bolo nápadné neprospievajúce a zaostávanie v raste – obvod hlavy (38,5 cm), dĺžka tela (62 cm) aj telesná hmotnosť (4 550 g) boli na úrovni 3. percentilu pre vek a pohlavie. Počas hospitalizácie sa zistila hypernatrémia a hyperosmolalita séra (167 mmol/l, resp. 347 mOsmol/kg vody), pričom dieťa vylučovalo veľké množstvo (diuréza 10 ml/kg za hodinu) výrazne hypotonického moču (špecifická hmotnosť a osmolalita moču bola 1001, resp. 50 mOsmol/kg vody). Renálna ultrasonografia a počítačová tomografia CNS nevykázali patologické nálezy.

Vysoká koncentrácia sodíka a osmolalita plazmy pri nízkej osmolalite moču vylúčila možnosť primárnej polydipsie (obrázok 1), preto sme v ďalšom kroku mohli pristúpiť k diferenciálnej diagnostike centrálneho diabetes insipidus a nefrogénneho, podávaním desmopresínu. Vzostup močovej osmolality bol počas testu menej ako 150 % bazálnej hodnoty, ako to býva pri nefrogénnom diabetes insipidus. Počas testu sa hodnotila aj koncentrácia koagulačného faktora VIII, von Willebrandovho faktora (vWF: Ag) v krvi po aplikácii lieku. Vzostup sledovaných ukazovateľov je kompatibilný s diagnózou HNDI na podklade mutácie génu pre aquaporín 2. Náš klinický záver potvrdilo aj priame sekvenovanie génu AQP2, ktoré odhalilo homozygotnú mutáciu G439A. Táto tzv. missense mutácia vyústila v nahradení alanínu (GCU) treonínom (ACU) v 147. pozícii génového produktu. Obaja rodičia dieťaťa boli heterozygoti pre rovnakú mutáciu, hoci o príbuzenskom vzťahu nevedeli. U dieťaťa bola indikovaná liečba kombináciou hydrochlorotiazidu (2 mg/kg/deň) s amiloridom (0,3 mg/kg/deň), pod touto terapiou poklesla jeho polyúria z 10 – 12 ml/kg za hodinu na 6 – 7 ml/kg za hodinu a dieťa začalo prijímať stravu a prosperovať.

Obrázok 1. Pomer osmolality plazmy (Posm) a súčasnej osmolality moču (Uosm) počas normálnej hydratácie (väčšia elipsa), resp. počas hyperhydratácie organizmu (menšia elipsa). Ak sa hodnoty pomeru Posm/Uosm určené počas neobmedzeného prívodu tekutín, resp. počas smädového testu nachádzajú napravo od oboch elips (prerušovaná čiara), primárna polydipsia (dipsogénny diabetes insipidus) môže byť s veľkou pravdepodobnosťou vylúčená a môže sa pristúpiť k diferenciovaniu centrálnemu a nefrogénnemu diabetes insipidus.



Diskusia

Hereditárny nefrogénny diabetes insipidus (HNDI) sa prejavuje výraznou polyúriou a polydipsiou už od prvých týždňov života. Vzhľadom na zložitosť určenia polyúrie a polydipsie v tomto veku, na diagnózu zvyčajne upozorňujú najmä menej špecifické príznaky ako neprospievajúce, nechutenstvo, odmietanie mlieka, zápcha, vracanie. Deti zvyčajne uprednostňujú pitie čistej vody pred príjmom kravského, ale aj materského mlieka. U mladých dojčiat sú zvlášť charakteristické opakované epizódy „nevyvetliteľných“ horúčok z dehydratácie, tieto okamžite ustupujú po zavodení organizmu.

HNDI je následkom rezistencie obličiek na anti-diuretický účinok vazopresínu. Vo väčšine prípadov ide o mutáciu génu vazopresínového receptora na chromozóme X, ktorý sprostredkuje anti-diuretický účinok hormónu (tzv. receptor V2) a tiež jeho určité extrarenálne pôsobenie, napr. vzostup hladiny faktora VIII a von Willebrandovho faktora. V menšej časti prípadov sa HNDI dedí podľa autozómno-recesívneho vzoru s postihnutím dievčat a chlapcov v rovnakej miere. Táto forma vzniká následkom mutácie génu pre aquaporín 2 (AQU2) na chromozóme 12. AQU2 je finálnym článkom intracelulárnej kaskády, ktorý je po stimulácii vazopresínom priamo zodpovedný za zvýšenie priepustnosti zberných kanálikov nefrónu pre vodu.

HNDI je pri oneskorenej diagnostike a nedostatočnej liečbe extrémne nebezpečný stav, v minulosti nebolo zriedkavosťou úmrtie postihnutého

dieťaťa v dôsledku závažnej hypernatremickej dehydratácie. V minulosti často pozorované klinické prejavy ako mentálna retardácia rôzneho stupňa až do imbecility a zaostávanie v raste nie sú zapríčinené genetickým defektom, ale opakovanými epizódami hyperosmotického dehydratácie, resp. nedostatočného energetického príjmu. Fyzický a psychický vývoj detí, ktoré dostávajú primerane zvýšený prívod vody už od prvých mesiacov života je porovnateľný s ich normálnymi rovesníkmi.

Základom liečby nefrogénneho diabetes je doplnenie zvýšených renálnych strát vody. To môže byť problematické najmä u novorodencov a dojčiat. Im sa odporúča podávať vodu nazogastrickou sondou kontinuálne v priebehu prvých mesiacov života a potom aspoň v nočných hodinách do konca prvého roku života. Zároveň je potrebné starostlivo priebežne monitorovať bilanciáciu vody meraním telesnej hmotnosti dvakrát denne – rýchly pokles hmotnosti môže byť zapríčinený iba nadmernými stratami vody.

Chronická liečba HNDI je indikovaná u pacientov so symptomatickou polyúriou (liečba nie je potrebná v prípadoch, kedy pacient nepovažuje svoju polyúriu za záťaž a dokáže hradiť straty moču zvýšeným príjmom vody). V súčasnosti sa v liečbe nefrogénneho DI uprednostňuje kombinácia tiazidov s amiloridom, diuretikom šetriacim draslík (hydrochlorotiazid 2 – 4 mg/kg/d + amilorid 20 mg/1,73m²/d). Táto kombinácia dokáže navodiť relatívne bezpečné a účinné zníženie polyúrie o 20 – 50 %. Účinok diuretickej liečby sa vysvetľuje znížením telových zásob sodíka a následnou redukciou objemu telesných tekutín o 1 – 2 %. Vďaka tomu sa zvýši proximálna reabsorpcia vody a sodíka a zníži sa objem tubulárneho obsahu, ktorý sa posúva k distálnejšie uloženým segmentom nefrónu.

Literatúra

1. Kovács L, Lehotská V, Némethová V, Michajlovskij N, Michaličková J, Lichardus B. Simple diagnosis of diabetes insipidus and vasopressin excess. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1985; 85: 228–234.
2. Kovács L. Kongenitálne a dedičné choroby obličiek. In: Dzúrik R, Šašinka M, Mydlík M, Kovács L. *Nefrológia*. Bratislava: Herba 2004: 407–532.
3. Némethová V, Lichardus B, Michajlovskij N, Kolena J, Lehotská V, Kovács L. Diabetes insipidus renalis. *Ceskoslov. Pediatr.* 1985; 39: 525–527.

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH
2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kovacs@dfnsp.sk

