

Kam se ztratila sůl? – otázky

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.¹, MUDr. Dana Dostálková¹, MUDr. Zdeňka Ráčilová², MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.¹, MUDr. Jan Papež¹, MUDr. Tomáš Kadlčík²

¹Pediatrická klinika, LF MU a FN Brno

²Klinika dětské radiologie, LF MU a FN Brno

Klíčová slova: hyponatremie, hyperkalemie, metabolická acidóza, aldosteron, renin.

Key words: hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis, aldosterone, renin.

Vlastní pozorování

Kojenec byl ve stáří 32. dnů odeslán k hospitalizaci pro neprospívání a podezření na infekci močových cest. Dítě se narodilo spontánně ve 40. týdnu fyziologicky proběhlého těhotenství (PH 3 650 g, délka 50 cm) a bez perinatálních komplikací. Třetí den po narození byl chlapec propuštěn domů s hmotností 3 340 g. Od narození byla nedostatečná laktace doplněna umělou mléčnou formulí. V domácích podmínkách dítě tuto výživu sice dobře tolerovalo, ale pilo líně, s přestávkami a jednotlivé dávky (frekvence 7–8×/24hod) se

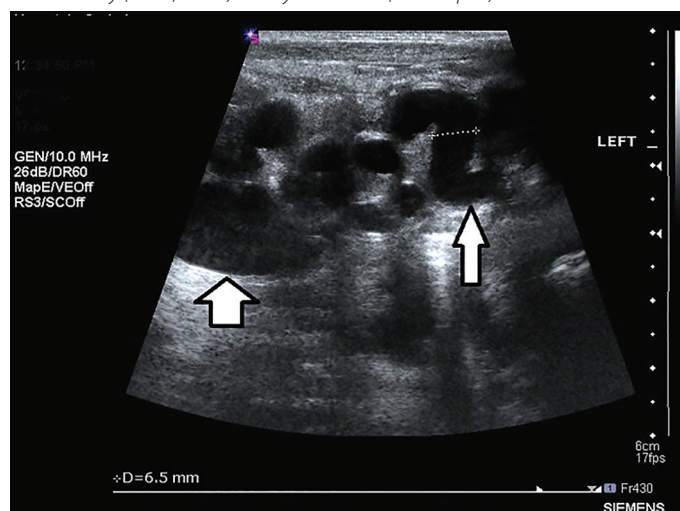
pohybovaly v rozmezí 60–80 ml (tyto objemy byly objektivizovány metodou tzv. kontrolního vážení). Při kontrole v ordinaci PLDD měl chlapec na konci prvního měsíce života hmotnost 3 340 g a testačními proužky byla zjištěna izolovaná leukocyurie (1+). Při příjmu byl kojenec afebrilní a fyzikální vyšetření prokázalo chabě vyvinuté podkoží, mírné snížení kožního turgoru, velká fontanela byla v úrovni. Zbývající fyzikální nálezy byly zcela normální, vč. morfologie zevního genitálu. Úvodní laboratorní hodnoty uvádí tabulka 1. Ultrazvukové vyšetření (UZ; obr. 1, 2, 3) ledvin a dutého

systému prokázalo zvýšenou echogenitu parenchymu obou ledvin, oboustrannou dilataci ledvinových pánviček, dilataci pravého močovéhoodu ve střední části, oboustrannou juxtavezikální dilataci močovodů a výraznou trabekulizaci sliznice močového měchýře a zesílení jeho stěny.

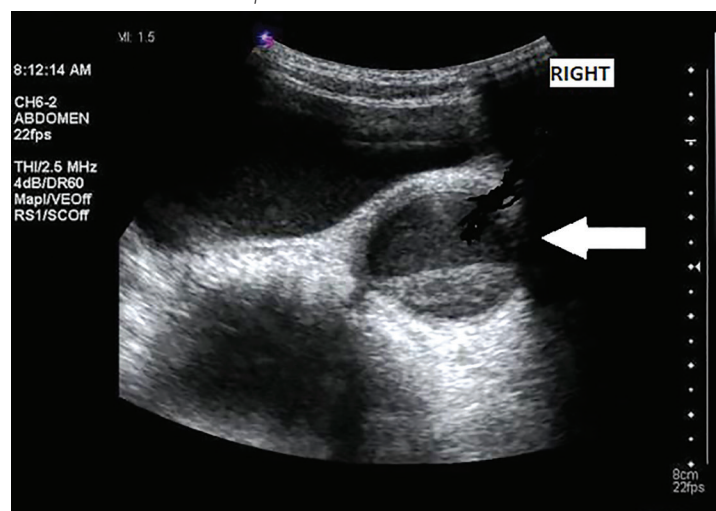
Otázky

1. O jakou diagnózu se nejpravděpodobněji jedná?
2. Na které choroby je vhodné pomýšlet v rámci diferenciální diagnostiky?

Obr. 1. UZ vyšetření zobrazující dilatovanou levou pánvičku (silná šipka) a dilatovaný (šíře 6,5 mm) vinutý močovod (slabší šipka)



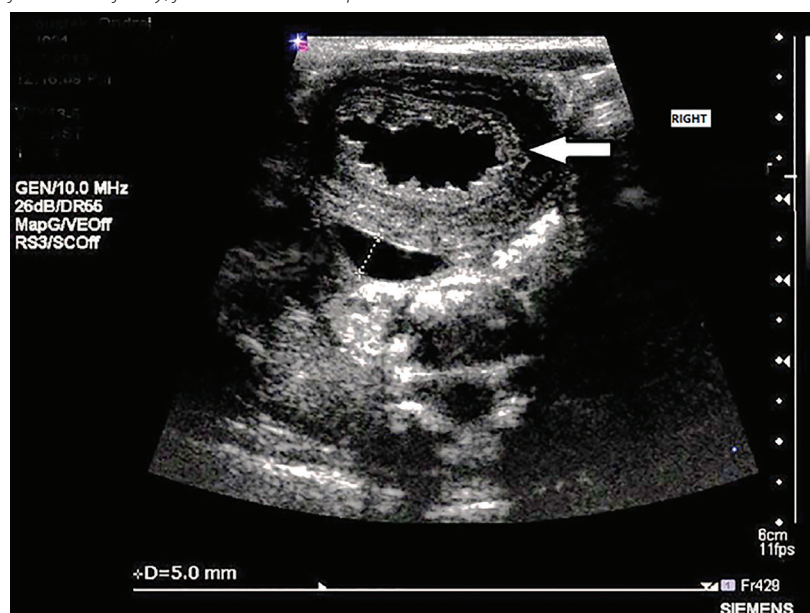
Obr. 2. UZ vyšetření zobrazující dilatovaný (šíře 14 mm) pravostranný močovod se zahuštěnou močovou náplní



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., dolezel.zdenek@fnbrno.cz
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2022;23(3):224-227
Článek přijat redakcí: 2. 3. 2022
Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2022

Obr. 3. UZ vyšetření zobrazuje trabekulizovanou a zesílenou stěnu moč. měchýře (šipka), jeho obsah je čirý; juxtavezikální úsek pravostranného močovodu má šířku 5 mm



Tab. 1. Iniciální laboratorní hodnoty

Krev		Normální rozmezí
Na (mmol/l)	114	129–143
K (mmol/l)	7,1	3,6–5,8
Cl (mmol/l)	86	93–112
Kreatinin (μmol/l)	20	27–77
osmolalita (mmol/kg)	258	275–295
CRP (mg/l)	< 1	0–5
AG	13	7–16
Moč		
chemicky	negat	negat
pH	5,5	5,5–7
sediment	ery 21 leuko 9	ery 0–10 leuko 0–15
FE _{Na} (%)	3,2	0,4–1,2**
TTKG	1,9	4,9–15,5
Acidobazická rovnováha		
HCO ₃ (mmol/l)	15	22–26
BE (mmol/l)	-7,7	0–3
laktát (mmol/l)	2,3	0,5–2,2
Doplňující hodnoty hormonů		
Kortizol (nmol/l)	193,9	66–632
ACTH (ng/l)	10,3	5–46
17OH progesteron (nmol/l)	2,78	1,27–8,81
Aldosteron (nmol/l)	> 4 700	&&
Renin (ng/l)	> 500	3–16

AG – aniontová mezera séra („anion gap“, FE_{Na} – frakční exkrece sodíku
 [** – hodnota > 2 dokládá zvýšené močové vylučování Na], TTKG – tran-
 stubulární gradient draslíku, && – novorozenec: 27–77; 2.–12. měs.: 14–34

Kam se ztratila sůl? – odpovědi

1. U kojence s doklady neprospívání byla při vstupních laboratorních vyšetřeních prokázána hyponatremie, hyperkalemie a metabolická acidóza (s normální aniontovou mezerou). Dítě mělo negativní novorozenecký skřínink dědičných poruch metabolismu a mělo normálně utvářený zevní genitál. Vzhledem k hodnotě FE_{Na} byl stav hodnocen jako hyponatremie hypovolemická provázená renálními solnými ztrátami. Hodnota TTKG svědčila pro snížení močové exkrece draslíku, a to v důsledku buď nedostatku aldosteronu nebo v důsledku poruchy renálních receptorů pro aldosteron. S přihlédnutím k nálezům UZ ledvin bylo vysloveno podezření, že se s největší pravděpodobností jedná o sekundární pseudohypoaldosteronismus (sPHA) podmíněný vrozenou obstrukční uropatií. V doplněných analýzách sérové koncentrace hormonů byla zjištěna výrazně zvýšená hodnota aldosteronu a reninu, a to umožnilo diagnózu sPHA přesvědčivě potvrdit.
2. U neprospívajících novorozenců/kojenců, u nichž obvykle bývají vyjádřeny některé nespecifické příznaky (např. snížená tolerance stravy, nedostatečné přírůstky hmotnosti, zvracení, dehydratace), ale také příznaky alarmující (např. křeče, významné dechové potíže, srdeční dysrytmie/zástava) je nezbytné potvrdit nebo vyloučit některá onemocnění, jejichž průvodním laboratorním nálezem je hyponatremie, hyperkalemie a metabolická acidóza. K těmto onemocněním patří především vrozená adrenální hyperplazie (CAH), vrozená adrenální hypoplazie, vč. primárního izolovaného hypoaldosteronismu a pseudohypoaldosteronismus (1). Vzhledem k zavedenému skříninku dědičných poruch metabolismu by CAH se solnou poruchou (tj. deficit 21-hydroxylázy; CAH-21OH) neměla diagnosticky uniknout. V ojedinělých případech však tomu tak může být, kdy se např. opomene skřínink provést nebo se v nejasných případech prvotního

skříninkového nálezu opakování laboratorní analýzy neprovede. Pro CAH-21OH je typickým nálezem ve skříninku zvýšená hodnota 17-hydroxyprogesteronu, doplňující biochemickou abnormitou je snížení sérové koncentrace kortizolu a zvýšená hodnota ACTH. Pokud není CAH-21OH včasně diagnostikována dochází v důsledku hypoaldosteronismu obvykle mezi 1.–4. týdnem života k rozvoji těžké solné krize s hyponatremií, hyperkalemií, metabolickou acidózou a dehydratací. Deficit glukokortikoidů tyto změny ještě umocňuje, neboť snižuje srdeční výdej a glomerulární filtraci. To vede k poklesu renální exkrece vody a prohlubuje se hyponatremie. Navíc nahromaděné prekurzory steroidů působí jako antagonisté mineralokortikoidních receptorů a plně rozvinutá solná krize s hypoglykemií vrcholí šokem a možným fatálním zakončením. Na CAH-21OH může upozornit první pečlivé vyšetření novorozence po porodu, kdy je u dívek zevní genitál v různém stupni virilizován; u chlapců podobná změna není často žádná nebo je genitál jen zvýšeně pigmentován, což může uniknout pozornosti. Vrozená adrenální hypoplazie (AHC) patří do skupiny vzácných onemocnění. S rozvojem

metod molekulární genetiky byly prokázány různé patofyziologické mechanismy, které jsou podkladem nadledvinové nedostatečnosti. Jsou to např. vývojové anomálie hypofýzy, porucha tvorby a sekrece ACTH nebo primární defekt syntézy aldosteronu; AHC také může být asociována s některými chromozomálními aberacemi nebo je součástí přesně definovaných syndromů. Podle vyvolávající příčiny se mohou pouze některé z širokého spektra chorob řazených mezi AHC manifestovat již v novorozeneckém/kojeneckém věku jako klasická „addisonská krize“ provázená hyponatremií, hyperkalemií, metabolickou acidózou, sníženou sérovou koncentrací kortizolu nebo ACTH. U některých z těchto nemocných však taková alarmující situace nemusí být, ale v popředí klinických projevů je neprospívání a opakované neobjasněné epizody iontové dysbalance a dehydratace (2, 3, 4). Po úpravě změn vnitřního prostředí je při podezření na AHC nezbytné konečnou diagnózu určit pomocí funkčních endokrinologických testů a s využitím metod molekulární genetiky. Bližší charakteristika jednotlivých nozologických jednotek/syndromů s AHC je mimo rozsah tohoto sdělení.

Tab. 2. Typy pseudohypoaldosteronismu

Typ	Dědičnost	Gen	Gen kóduje	Dominující klinické a laboratorní nálezy
1 ^A	AR	SCNN1A	ENaC α	Renální: solné ztráty, hyponatremie, hyperkalemie, MAC, ↑ Aldo, ↑ Re
		SCNN1B	ENaC β	Plicní: kašel, tachypnoe, městnání/infiltrace, respirační selhání
		SCNN1G	ENaC γ	↑ sodík a ↑ chlor v potu, slinách a stolici
1 ^B	AD	NRC2	MR	Renální solné ztráty, hyponatremie, hyperkalemie, MAC, ↑ Aldo, ↑ Re
			receptor	
2	AD	WNK1	všechny geny	Hyperkalemie, MAC, hypertenze, Aldo N nebo ↑, ↓ Re
		WNK4	mají podíl na	
		CUL3	tvorbě kináz	
		KLHL3	WNK1 a WNK4	
3				Solné ztráty renální nebo GIT nebo potem, hyponatremie, hyperkalemie, MAC, ↑ Aldo, ↑ Re

Legenda: 1^A – synonymum: systémový PHA, 1^B – synonymum: renální PHA, 2 – synonyma: familiární hyperkalemická hypertenze/Gordonův syndrom, 3 – synonymum: sekundární/transitorní PHA, AR – autosomálně recesivní, AD – autosomálně dominantní, MR – mineralokortikoidní, ENaC – epiteliální sodíkový kanál, MAC – metabolická acidóza, Aldo – aldosteron v séru, Re – renin v séru, N – normální, ↑ – zvýšení, ↓ – snížení

Pseudohypoaldosteronismus (PHA) je stav, který je podmíněn neschopností fyziologické odpovědi cílových receptorů pro tento nejvýznamnější mineralokortikoid. PHA charakterizuje triáda laboratorních nálezů: hyperkalemie, metabolická acidóza a vysoká sérová koncentrace aldosteronu. U většiny typů PHA se k těmto odchylkám přidružuje hyponatremie a také zvýšená sérová koncentrace reninu – viz tabulka 2 (5, 6). PHA-1^A se může manifestovat již krátce po narození jako závažný syndrom solných ztrát provázených dehydratací a dyselektrolytemií sodíku a draslíku. Vzhledem k tomu, že epiteliální sodíkový kanál (ENaC) je za fyziologické situace exprimován v řadě orgánů (ledviny, plíce, tlusté střevo, slinné a potní žlázy), vede dysfunkce tohoto kanálu k systémovému postižení a novorozenci mohou mít krátce po narození také příznaky závažné respirační tísně. Ojedinele může u některých jedinců variabilita genotypu PHA-1^A způsobit, že funkční kapacita ENaC zůstává intaktní v extrarenálních orgánech a tito nemocní nemívají sérový aldosteron zvýšen. Pro diagnózu PHA-1^A je proto rozhodující molekulárně genetické vyšetření. Trvalá substituce solí, restrikce příjmu draslíku a adekvátní hydratace jsou rozhodující v léčbě PHA-1^A, neúčinné je podávání mineralokortikoidů. Také u PHA-1^B dominují solné ztráty s hyponatremií, hyperkalemií a metabolickou acidózou. Široká variabilita genotypu (dosud je popsáno více než 50 mutací) PHA-1^B vede k tomu, že změny vnitřního prostředí bývají v některých případech diskrétní, nemusí mít život ohrožující charakter a nezřídka dochází v dalším období života dítěte ke spontánní remisi. Základem léčby je odpovídající dávka solí a hydratace; podle vývoje onemocnění lze se zvyšujícím se věkem u části z nemocných zvýšený příjem solí ukončit. Typ PHA-2 představuje heterogenní variantu PHA, neboť sérová koncentrace aldosteronu bývá

variabilní, často je zcela normální. Deficit kináz WNK1 a WNK4 podmiňuje dysfunkci kotransportních systémů, které se za normálních okolností uplatňují v regulaci homeostázy iontů a vody v tubulárním úseku nefronu, dále se podílejí na udržování objemové integrity buněk, ale ovlivňují také funkci GABA receptorů v mozku (7). PHA-2 patří mezi choroby/syndromy s monogenní hypertenzí a k dominantním laboratorním nálezům, které jsou uvedeny v tabulce 2 bývají podle typu genové mutace přítomny také další nálezy – hypokalcemie, hyperkalciurie, nefrolitiáza, snížená kostní denzita. Základem léčby PHA-2 je podávání thiazidových diuretik (8, 9).

V běžné klinické praxi je z jednotlivých typů PHA nejčastější PHA-3. Jde o variantu s konstantními laboratorními odchylkami hyponatremie, hyperkalemie a metabolické acidózy, které doplňují zvýšené sérové koncentrace aldosteronu i reninu. V některých případech mohou mít tito nemocní také sníženou funkci ledvin s poklesem glomerulární filtrace a vzestupem sérového kreatininu. PHA-3 je sekundární, má tranzitorní průběh a rozvíjí se většinou na podkladě nefropatie provázející obstrukční uropatie, infekce močových cest (IMC) nebo toxického poškození ledvin (10, 11). Vzácne může být příčinou PHA-3 dysfunkce potních žláz nebo excesivní gastrointestinální ztráty u pacientů se zavedenou jejuno-/ileostomií (12). Patofyziologický mechanismus není doposud přesně objasněn, ale vzhledem k tomu, že PHA-3 je u dětí uváděn nejčastěji v průběhu prvních 6-8 měsíců života se předpokládá, že rozhodující roli sehrává nevyzrálость buněk tubulárního úseku nefronu a s ní asociovaná rezistence k aldosteronu. V literatuře jsou však uvedena dobře doložená pozorování, kdy k rozvoji PHA-3 došlo i u starších dětí a to v souvislosti s farmaky, která blokují ENaC nebo ovlivňují syntézu

aldosteronu a reninu. K takovým lékům patří např.: ACE inhibitory, blokátory receptorů pro angiotenzin II, trimetoprim, cyklosporin, NSAID, tacrolimus, betablokátory. Hyponatremie, hyperkalemie a metabolická acidóza jako základní laboratorní odchylky PHA-3 jsou obvykle prokázány v rámci iniciačního laboratorního vyšetření u stavů/situací uvedených v předchozím textu, následné stanovení koncentrací aldosteronu a reninu umožňuje diagnózu PHA-3 stanovit přesvědčivě; v praxi však rychlá znalost hodnot těchto hormonů nebývá snadno dosažitelná a diagnóza je tak v iniciační fázi převážně pracovního charakteru, hypotetická. Nezbytným doplňkem biochemických analýz je UZ ledvin (13, 14). Léčba IMC, zabezpečení odpovídající drenáže moči (katetrizace moč. měchýře, veziko-/uretero-/nephrostomie) v případech obstrukčních uropatií nebo ukončení podávání některého „toxického“ farmaka představují základ úspěšné léčby PHA-3. Pokud je nemocných s PHA-3 v iniciační fázi prokázána významná hyperkalemie (> 6–6,5 mmol/l), je nezbytné ji snížit vhodnou farmakologickou léčbou, protože pacienty ohrožuje rozvoj srdeční dysrytmie nebo srdeční zástava (15). Hyponatremie se nezřídka upraví při odpovídající hydrataci, někdy je třeba přechodně podávat nízké dávky sodíku. Prognóza PHA-3 je příznivá, ale dysbalance vnitřního prostředí se může opakovat zejména při recidivách IMC nebo s progresí obstrukční uropatie.

Závěr

Vzhledem k iniciačnímu nálezu UZ ledvin bylo u dítěte provedeno endoskopické vyšetření, při kterém byla prokázána a současně resekována chlopeč v zadní uretře, ústí obou močovodů byla v obvyklé lokalizaci a bez jiného vedlejšího nálezu. Kojenec zůstává v péči odborné ambulance.

LITERATURA

- Sehti SK, Wazir S, Bansail S, Khokhar A, Wadhwani N, et al. Secondary pseudohypoaldosteronism masquerading congenital adrenal hyperplasia in a neonate. *Kidney Int Rep.* 2018;3:752-754.
- Bockenbauer D, Kleta R. Tubulopathy meets Sherlock Holmes: biochemical fingerprinting of disorders of altered kidney tubular salt handling. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:2553-2651.
- Yakubov R, Ayman A, Kremer AK, van den Akker M. One-month-old girl presenting with pseudohypoaldosteronism leading to the diagnosis of CDK 13-related disorder: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports.* 2019;13:386. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2319-x>
- Iacobelli S, Guignard J-P. Renal aspects of metabolic acid-

-base disorders in neonates. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:221-228.

- Doležel Z, Jabandžiev P, Ráčilová Z, Štarha J, Dostálková D et al. Tranzitorní pseudohypoaldosteronismus – nefro-urologické „puzzle“. *Česko-slov. pediat.* 2014;69(1):3-11.

**Další literatura u autora
a na www.pediatricpropraxi.cz**