

Nefrogénny diabetes insipidus – nie len pohľad nefrológa

MUDr. Miroslava Brndiarová, PhD.¹, doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.¹, MUDr. Martin Števík, PhD.², MUDr. Alena Szökeová¹, prof. MUDr. Peter Bánovčín, CSc.¹

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Rádiologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Nefrogénny diabetes insipidus je zriedkavé ochorenie charakterizované poruchou koncentračnej schopnosti obličiek. V klinickom obraze môže byť okrem typickej polyúrie a polydipsie prítomná aj pestrá gastrointestinálna symptomatológia (nechutenstvo, neprospievanie, vracanie, obstipácia), ktorá môže hlavne v najmladších vekových skupinách dominovať. Dôsledný rozbor stravovacích zvyklostí a zloženia diéty pomôže správne nasmerovať diferenciálne-diagnostický postup, zahájiť adekvátnu liečbu a umožní predísť možným fatálnym následkom ochorenia pri stresovej záťaži. Autori prezentujú kazuistiky dvoch chlapcov (8- a 15-mesačného), u ktorých v úvode ochorenia dominovala práve gastrointestinálna symptomatológia.

Kľúčové slová: nefrogénny diabetes insipidus, gastrointestinálne prejavy, výživa.

Nephrogenic diabetes insipidus – not just the point of view of nephrologist

Nephrogenic diabetes insipidus is a rare disease characterized by impaired renal concentration ability. In addition to typical polyuria and polydipsia, a variety of gastrointestinal symptoms (anorexia, failure to thrive, vomiting and constipation) may be present in the clinical picture, which may predominate in the youngest age groups. Analysis of dietary habits and diet composition will help to direct the differential-diagnostic procedure, initiate adequate treatment and prevent possible fatal outcomes of the disease under stress conditions. The authors present case reports of two boys (8- and 15-month old) with predominant gastrointestinal symptomatology at the beginning of the disease.

Key words: nephrogenic diabetes insipidus, gastrointestinal symptoms, diet.

Úvod

Ochorenia gastrointestinálneho traktu patria k frekventným problémom v pediatrickej praxi. V diferenciálnej diagnostike je potrebné zvážiť aj viaceré non-gastrointestinálne ochorenia. V kazuistikách prezentujeme dvoch pacientov s nefrogénnym diabetes insipidus (NDI), u ktorých pri diagnostike ochorenia dominovali gastrointestinálne prejavy – nechutenstvo, neprospievanie, vracanie a obstipácia. V detskej nefrologickej ambulancii Kliniky detí a dorastu, Univerzitnej nemocnice v Martine je v súčasnosti v dispenzáрной starostlivosti

5 detí s nefrogénnym diabetes insipidus, ktorých charakteristika je uvedená v tabuľke 1.

Kazuistika 1

Chlapec bol odoslaný na naše pracovisko vo veku 15. mesiacov za účelom diferenciálnej diagnostiky pre neprospievanie, nechutenstvo so zvracaním.

Diéta bolo z 1. fyziologickej gravidity, eutrofické pri narodení, do 6. mesiaca živé materským mliekom, len sporadicky odgrciaval, prosperoval (6. mesiac, 6,2 kg, 3.–10. percentil).

Pri zavádzaní nemliečnych príkrmov sa objavuje problematické prehĺtanie kúsčovej stravy, jej odmietanie, vypluvanie, vracanie, intermitentne nauzea len pri ponúkaní nemliečného príkrmu, stolice normálnej konzistencie 1x 1–2 dni. Telesná teplota nebola zvýšená. Bol vyšetrený v spádovej gastroenterologickej ambulancii. Stav bol hodnotený ako fyziologický gastroezofágový reflux, vzhľadom k slabším hmotnostným prírastkom bola odporučená podporná enterálna výživa. Laboratórny skrining na celiakiu bol negatívny. Okolo 1. roka bol klinický stav mier-

Tab. 1. Charakteristika jednotlivých prípadov pacientov. (M – muž, m – mesiac, nov. – novorodenec, AQP2 – aquaporín 2, K – kálium, MR – magnetická rezonancia, PM – psychomotorický vývoj, cm – centimetre, osmol. – osmolalita, g – gram, kg – kilogram, l – liter)

Pacient (pohlavie)	Genetická mutácia	Prvé prejavy ochorenia/ vek prvej manifestácie						Liečba	Komplikácie	Vývoj (aktuálna hmotnosť, výška, psychomotorický vývoj, množstvo vody na deň)				MR mozgu
		klinické prejavy	vek m	Na mmol/l	osmol. moču	urea mmol/l	hmotnosť (g)			Hmotnosť (kg)	výška (cm)	PM vývoj	voda/deň (l)	
M	AQP2 exón 2, c.439G>A (p.Ala147Thr) exón 1, v.242T>C (p.Val181Ala)	vracanie, zápcha, nechutenstvo	8	146	123	12	6245	hydrochlorotiazid	neprospevanie	9	80	v norme	1,9	v norme
M	AVPR2, X chromozóm	vracanie, nechutenstvo	15	151	92	9	8010	hydrochlorotiazid	enuréza	19	98	v norme	7	chýbanie signálu neurohypofýzy
M	nerobená	hypernatremická dehydratácia	6	164	104	15	6380	hydrochlorotiazid	žiadne	32	154	v norme	8,5	v norme
M	nerobená	hypernatrémia, polyúria	nov.	153	100	7	3020	bez liečby	žiadne	55,5	171	v norme	9	v norme
M	nerobená	hypernatrémia	12	152	98	9	7500	bez liečby	enuréza	78	179	v norme	10,5	nerobené

ne zlepšený. V 13. mesiaci však dieťa prekonal vírusovú gastroenteritídu, po ktorej sa klinické prejavy zvýraznili a došlo k poklesu hmotnosti o takmer 1 kg (viac ako 10 % hmotnosti).

Pri prvotnom vyšetrení na našom pracovisku bolo dieťa predráždené, primerane hydratované, s hmotnosť pod 3. percentil (8,6 kg), výška v pásme 3. percentilu (73 cm), okrem slabšej vrstvy podkožného tuku bol pediatrický nález fyziologický. Základné realizované laboratorne vyšetrenia boli vo fyziologickom rozmedzí, tiež sonografický nález na brušných orgánoch, RTG pasáž a endoskopický nález na hornom gastrointestinálnom trakte. Už v úvode hospitalizácie pozorujeme, že dieťa sa napriek úvodnej predráždenosti promptne upokojuje pri ponúkaní akejkoľvek tekutiny a dobre spolupracuje pri vyšetreniach. Matka pri celených otázkach uvádza, že aj v domácom prostredí reaguje rovnako, aj pri zvracaní, vodu alebo čaj nikdy neodmieta a nikdy po nich nezvracia, vypije aj 200 ml naraz, aj nesladené tekutiny, cez deň aj v noci, v noci sa opakovanne budí, príkrmy zapíja. Rodičia sa ho v pití snažili čiastočne obmedzovať. Nepozorovali, že by močil väčšie porcie alebo frekventnejšie, minimálne slín. Najspokojnejší je, keď sa kúpe. Vzhľadom k uvedeným anamnestickým údajom sa v diferenciálnej diagnostike zameriavame na polydipsiu. Koncentrácia nátría, kália, kreatinínu a acidobázická rovnováha boli pri prijatí vo fyziologickom rozmedzí (Na 143 mmol/l, K 4,6 mmol/l, kreatinín

48 umol/l), osmolalita séra bola mierne zvýšená 298 mmol/kg (norma 275–295 mmol/kg), osmolalita moča bola znížená 173 mmol/kg. Bilancia tekutín bola vyrovnaná až ľahko negatívna. Pristupujeme k smädovému testu, ktorý po 4. hodinách ukončujeme pri predráždenosti a subfebriliách dieťaťa. Bol pozorovaný vzostup koncentrácie nátría 156 mmol/l (norma 132–144 mmol/l) a chloridov 128 mmol/l (norma 101–109 mmol/l), kálium bolo vo fyziologickom rozmedzí 4 mmol/l (norma 3,5–5,1 mmol/l), osmolalita séra mala stúpajúcu tendenciu 339 mmol/l, nebola však zaznamenaná zvýšená osmolalita moča pri smádení (163 mmol/l). V rámci diferenciálnej diagnostiky diabetes insipidus bola realizovaná magnetická rezonancia mozgu (MR) s nálezom absencie fyziologického signálu neurohypofýzy v T1 obraze, bez nálezu vrodenej vývojovej chyby alebo tumoróznej lézie (obrázok 1). Terapeutický test s desmopresínom bol bez jednoznačného efektu svedčiaceho pre centrálny typ diabetes insipidus. Pristupujeme preto k liečbe hydrochlorotiazidom a neobmedzenému príjmu tekutín. Na tejto liečbe postupne dochádza k úprave parametrov vnútorného prostredia (natrium 138–142 mmol/l, osmolalita séra 278 mmol/kg). Dieťa vypije okolo 3 l tekutín za deň, diuréza okolo 7–8 ml/kg/hod., s klesajúcou tendenciou, pozitívna tekutinová bilancia. Postupne začína tolerovať aj tuhšiu stravu, ktorú ale stále zapíja. Genetické vyšetrenie potvrdilo diagnózu nefrogénneho diabetes insipidus,

s verifikovanou mutáciou génu pre V2 receptor (vazopresínový receptor 2, AVPR2) viazaného na X chromozóm. Aktuálne vo veku 4. rokov pokračuje v liečbe hydrochlorotiazidom, strava je primeraná veku, chuť do jedla je dostatočná, dieťa primerane prospieva (hmotnosť 19 kg, 50.–75. percentil), parametre vnútorného prostredia sú vo fyziologickom rozmedzí, príjem tekutín je bez obmedzenia.

Kazuistika 2

Chlapec bol odoslaný na gastroenterologické vyšetrenie vo veku 8. mesiacov pre neprospevanie (hmotnosť 6,2 kg, pod 3. percentil, subfebrilný, známky dehydratácie, ostatný pediatrický nález bol fyziologický). Dieťa bolo z 1. fyziologickej gravidity, eutrofické pri narodení. Od narodenia bol pre hypolaktáciu dokrmovaný rôznymi náhradnými formulami. Dieťa malo obstipáciu (stolica tuhá až 4–5 dní, úsilná). Po zavedení nemliečnych príkrmov v 4. mesiaci boli stolice frekventnejšie (až 1–2 dni), stále úsilnejšie, tiež sa pridružilo intermitentné zvracanie, dominantne po mliečnej formule a mliečnych produktoch, menej výrazné po nemliečnych príkrmoch, ktoré zvykol zapíjať. Dieťa bolo nepokojné, v noci horšie spávalo. Vzhľadom k dominujúcim prejavom intolerancie mlieka a mliečnych produktov v diferenciálnej diagnostike bola úvodne zvažovaná alergia na bielkovinu kravského mlieka a bola začatá diagnostická eliminačná diéta s aminokyselinovou formulou, ktorú ale netoleroval a

opakovane zvracal. Vo vstupných laboratórnych vyšetreniach bola hypernatrémia (152 mmol/l), hyperchlorémia (123 mmol/l), zvýšená koncentrácia urey (10,3 mmol/l) pri fyziologickej hodnote kreatinínu 31 umol/l, kompenzovaná metabolická acidóza, osmolalita séra bola zvýšená (336 mmol/kg), osmolalita moča nízka (86 mmol/kg), ostatné laboratórne vyšetrenia vrátane špecifických potravinových IgE a protilátok proti tkanivovej transglutamináze boli vo fyziologickom rozmedzí. Pri sonografickom vyšetrení orgánov brušnej dutiny bol nález megaveziky, ostatný obraz bol fyziologický. MR vyšetrenie hypotalámo-hypofýzárnej oblasti bolo s fyziologickým nálezom. Príjem vody bol v úvode ochorenia 1200 až 1500 ml/deň a výdaj 1300 ml/deň. Pri suponovanej diagnóze nefrogénneho diabetes insipidus bol začatý terapeutický test s hydrochlorotiazidom so stabilizáciou parametrov vnútorného prostredia (nátrium 137–141 mmol/l, osmolalita séra 293 mmol/kg). Napriek podpornej enterálnej výžive pretrvávala plochá hmotnostná krivka, na ktorej sa spolupodieľal nedostatočný perorálny príjem (uprednostňovanie vody pred príkrmami). Genetické vyšetrenie potvrdilo diagnózu nefrogénneho diabetes insipidus s verifikovanou mutáciou génu pre akvaporínový kanál (AQP2) (Tabuľka 1). Klinický stav vrátane chuti do jedla sa zlepšoval len postupne. Aktuálne vo veku 1,5 roka má dieťa hmotnosť 9 kg (pod 3. percentil).

Diskusia

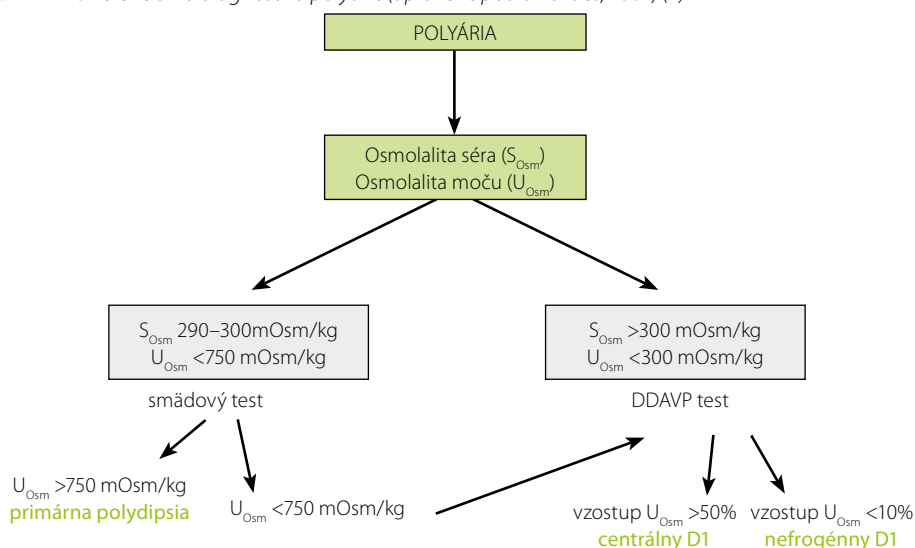
Nefrogénny diabetes insipidus je zriedkavé ochorenie spôsobené poruchou koncentračnej schopnosti obličiek. Častejšie sa vyskytuje získaná forma ochorenia, ktorá vzniká v dôsledku zníženia exprese AQP2 pri inom obličkovom ochorení ako napr. chronická pyelonefritída a iných. Hereditárna forma ochorenia je zriedkavá. Častejšie je spôsobená mutáciou V2 receptora (AVPR2) (takmer 90 %, viazaná na X chromozóm), menej často mutáciou AQP2 (autozómovo recesívny alebo dominantný typ dedičnosti). V dôsledku prítomnej mutácie príslušného receptora dochádza k rezistencii buniek tubulov na antidiuretický hormón (vazopresín).

Dominantnými klinickými prejavmi ochorenia sú polyúria a polydypsia už v skorom rannom veku (takmer od novorodeneckého obdobia). Vzhľadom na zložitosť určenia polyúrie a polydypsie v tomto veku, na ochorenie upozorňujú menej špecifické príznaky, ktoré môžu imitovať iné ochorenie.

Obr. 1. MR vyšetrenie mozgu s nálezom absencie fyziologického signálu neurohypofýzy v T1 obraze (archív Rádiologickej kliniky, Univerzitná nemocnica, Martin)



Obr. 2. Diferenciálna diagnostika polyúrie (upravené podľa Kovács, 2007) (7)



K týmto príznakom patrí vracanie, nechutenstvo, uprednostňovanie vody pred mliečnou formulou alebo materským mliekom, zápcha, ktoré vedú k neprospeievaniu. Vracanie a nechutenstvo sú spôsobené zvýšenou koncentráciou vazopresínu v krvi. Dojčené deti, ako aj v popisovanom 1. kažuistickom prípade, môžu mať v úvode klinické prejavy miernejšie vzhľadom k hypoosmolárne-mu charakteru materského mlieka v porovnaní

s náhradnou mliečnou formulou. Charakteristický je výskyt „nevysvetliteľných“ subfebrilií, ktoré vznikajú v dôsledku dehydratácie a ustupujú pri dostatočnom príjme tekutín. Problematický môže byť aj nácvik na toaletu (1). Ochorenie sa môže prvýkrát prejavovať aj ako život ohrozujúci stav s hypernatremickou dehydratáciou v priebehu napr. infekčného ochorenia, pri nedostatočnom zabezpečení dostatočného prísunu tekutín. Deti sú

často nepokojné a predráždené. V staršej odbornej literatúre sa popisoval častejší výskyt mentálnej retardácie, ktorý je spôsobený opakovanými stavmi hypertremickej dehydratácie a jej vplyvom na mozgovú bunku. Psychomotorický vývoj detí je pri dostatočnom príjme vody primeraný a nie je geneticky determinovaný (2). Podľa štúdie Sharma a kol. ktorí hodnotili dlhodobý vývoj detí s NDI sa popisuje častejší výskyt porúch učenia, pozornosti a aktivity (ADHD) (18,7 % detí). Tieto problémy boli zistené len u detí s mutáciou AVPR2. Príčina nie je presne známa, ale uvažuje sa o nepoznanom vplyve vazopresínu na mozgovú bunku alebo sú ťažkosti spôsobené sekundárne v dôsledku „fixácie dieťaťa“ na stálu potrebu vody. Častou komplikáciou ochorenia je enuréza v staršom veku. Z menej častých komplikácií je prítomná bilaterálna alebo unilaterálna hydronefróza a zvýšená kapacita močového mechúra pri vysokom objeme moča (3).

Diagnostika ochorenia je náročná predovšetkým u dojčiat a je založená predovšetkým na klinickom obraze. Dôležitá je dôsledná anamnéza a podrobný popis stravovacích návykov. Charakteristické je uprednostňovanie tekutín (voda) a tekutej stravy, zapíjanie kašovitej a tuhej stravy. Klasický smädivý koncentračný test môže byť zložitý predovšetkým u dojčiat. Počas jeho realizácie by malo byť dieťa dôsledne monitorované (vitálne funkcie, teplota, koncentrácia minerálov). Vyšetrenie koncentračnej schopnosti obličiek po podaní exogénneho vasopresínu je negatívne (nedôjde k vzostupu osmolality moča, pretože chyba nie je v neprítomnosti hormónu, ale poruche jeho účinku na tubulárny systém obličiek). Jednoduchým a bezpečným vyšetrením aj u malých detí je vyšetrenie osmolality moča v prvej ranej vzorke moča. Pacienti s NDI majú túto osmolalitu výrazne zníženú (zvyčajne nedosahuje hodnoty 200 mmol/kg) (2, 3). Z ďalších

laboratórnych parametrov môže byť prítomná hypernatriémia a zvýšená osmolalita séra (počas epizód dehydratácie), metabolická acidóza a vyššia koncentrácia urey. Odhadovaná glomerulová filtrácia (eGf) je vo väčšine prípadov primeraná, znížená je tubulárna resorpcia. Ochorenie je z väčšej časti potvrdené genetickým vyšetrením, sú však aj pacienti u ktorých klinický priebeh a koncentračný pokus zodpovedá diagnóze NDI, ale príslušná mutácia nie je prítomná. Vyšetrenie magnetickej rezonancie mozgu je indikované v rámci diferenciálnej diagnostiky ochorení hypotalámo-hypofýzárnej oblasti, eventuálne centrálného diabetes insipidus spojeného s poruchou tvorby vazopresínu hypofýzou. Klinický obraz je rovnaký ako pri NDI. Väčšina týchto pacientov má na MR vyšetrení mozgu typický nález neprítomnosti signálu s vysokou intenzitou v T1 obraze, ktorý je typický pre oblasť zadnej hypofýzy. Chýbanie signálu zadnej hypofýzy na MR vyšetrení mozgu, pozorované aj u 1. pacienta, je v literatúre popisované sporadicky aj u detí s NDI (4, 5, 6). MR vyšetrenie nie je preto považované za špecifické z hľadiska diferenciálnej diagnostiky centrálného a NDI. Za účelom odlíšenia týchto dvoch ochorení sa realizuje test s podaním exogénneho vasopresínu (4, 5, 6).

V diferenciálnej diagnostike je dôležité odlíšiť centrálny diabetes insipidus, ktorý má identický klinický obraz ako NDI, ale po podaní exogénneho vasopresínu dochádza k zvýšeniu osmolality moču. Dôležité, ale značne zložené je odlíšenie psychogénnej polydypsie a následnej polyúrie pri zvýšenom príjme sladených nápojov (sladký čaj, ochutené minerálne vody) u malých detí (do 3 rokov) (Obrázok 2).

Liečba NDI je založená na neobmedzenom prísune vody, čo môže byť značne komplikované predovšetkým u dojčiat. Pri nedostatočnom perorálnom príjme sa tekutiny dodávajú cez

nazogastrickú sondu alebo prechodným zavedením gastrostómie, počas dňa alebo častejšie počas noci. Takouto formou sa nemusia dodávať len tekutiny, ale aj výživa pri nechutenstve predovšetkým u malých detí (zväčša do roka). Komplikované môže byť aj zavádzanie príkrmov (diéta zapíja, preferuje mixovanú zriedenú stravu). Za účelom zníženia diurézy sa podávajú tiazidové diuretiká (hydrochlorotiazid v dávke 2–4 mg/kg 1–2× denne perorálne) v kombinácii s káliom šetriacimi látkami (amilorid). Mechanizmom účinku je zníženie vstrebávania sodíka v distálnom tubule, dochádza k poklesu glomerulovej filtrácie, v dôsledku čoho sa do zberných kanálikov dostane menej vody a teda sa aj menej vylúči. Ich podávanie sa uprednostňuje predovšetkým v prvých piatich rokoch života. V liečbe hypertremickej dehydratácie sa používajú izosmolárne roztoky, pri ťažkej živote ohrozujúcej hypernatriémiou je indikovaná hemodialýza. Odporúča sa obmedzenie prísunu soli v potrave (3 g/deň). Na zvýšenie chuti do jedla môžu byť nápomocné vitamíny skupiny B alebo cyproheptadín, ktorý má mierne sedatívne účinky a znižuje iritabilitu dieťaťa. Mimoriadne dôležité je sledovať hmotnosť a to hlavne u dojčiat, jej náhly pokles počas dňa môže byť spôsobený práve dehydratáciou (2, 3).

Záver

Závažnosť niektorých ochorení je daná práve nešpecifickými klinickými prejavmi, ktoré môžu byť chybné interpretované. K takýmto ochoreniam patrí aj nefrogénny diabetes insipidus. Najlepšie na prípadoch z praxe je práve prežitá klinická skúsenosť hoci aj s chybami, ktoré nie sú nič výnimočné. O naše skúsenosti sme sa chceli podeliť a pomôcť tak aj ostatným. Dúfame, že sme tento cieľ splnili.

LITERATÚRA

1. Mishra G, Chandrashekhar, SR. Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011; 15(Suppl3): 180–187.
2. Kovács L. Neprosievajúce dieťa s opakovanými horúčkami. *Pediatr. Prax*, 2011; 12 (2): 75.
3. Sharma S, Ashton E, Iancu D, et al. Long-term outcome in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *Clinical Kid-*

ney Journal, 2019; 12(2): 180–187.

4. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991; 12(3): 533–542.
5. Buhary MN, Kumar Y, Cuthell O, et al. Brain or the kidneys? Nephrogenic Diabetes Insipidus with loss of Pituitary brightness on MRI. In *Endocrine Abstracts* [online]. [cit. 20-7-2019].

Dostupné z www.endocrine-abstracts.org

6. Chehade H, Parvex P, Anooshiravani M, et al. Lack of MRI neurohypophyseal bright signal in a child with congenital nephrogenic diabetes insipidus NDT Plus. 2010; 3(5): 511–512.
7. Kovács L. Koncentrovanie a zriedovanie moču. In: Dzúrik R a kol. *Nefrológia*. Bratislava Herba 2007: 58–75.