

Závažná hypertenze u tříletého chlapce

MUDr. Patrik Konopásek¹, MUDr. Markéta Šranková², MUDr. Vlasta Krejčová¹, MUDr. Shenali Amaratunga¹,
doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.¹

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Praktická lékařka pro děti a dorost, Praha

Hypertenze je u dětí definovaná jako krevní tlak ≥ 95 . percentilu pro daný věk, výšku a pohlaví. Na rozdíl od dospělých jedinců je v pediatrické populaci častá sekundární příčina, hypertenze je poté projevem jiného onemocnění. Záchyt sekundární hypertenze je velmi pravděpodobný u dětí mladších 6 let, u kterých bychom měli po etiologii pátrat velmi aktivně. Celý diagnostický proces může být zdlouhavý a náročný a navíc se někdy komplikuje falešně pozitivními nebo negativními výsledky některých vyšetření. V tomto článku prezentujeme kazuistiku 3letého chlapce se závažnou hypertenzí rezistentní na kombinovanou terapii, kterou diagnostikovala praktická lékařka pro děti a dorost. Diagnostika byla komplikovaná chybnými výsledky komplementárních vyšetření.

Klíčová slova: hypertenze, sekundární příčina.

Severe hypertension in a three-year-old boy

Hypertension is defined in childhood as blood pressure $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for age, height and sex. In contrast to adults, hypertension is often a sign of another disease in children. Secondary hypertension is very likely in children under 6 years of age in whom we should look for an etiology very actively. The whole diagnostic process may be difficult and sometimes is complicated by false positive and negative results of some examinations. In this article, we present a case report of a three-year-old boy with severe hypertension resistant to combined therapy which was diagnosed by a general pediatrician. The diagnostic approach was complicated by erroneous results of some examinations.

Key words: hypertension, secondary causes.

Úvod

Hypertenze (HT) je dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi definovaná jako krevní tlak (TK) ≥ 95 . percentilu pro daný věk, výšku a pohlaví u dětí mladších 16 let. Od 16 let se doporučuje užívat stejnou definici HT jako u dospělé populace, tzn. TK $\geq 140/90$ mmHg. Prevalence HT v dětském věku není známá. Uváděné údaje se značně liší v jednotlivých zemích (2,2 % ve Švýcarsku, 13 % v Portugalsku), což může být dáno různou metodologií, distribucí referenčních dat či regionálními rozdíly v definici (1).

Tradičně se HT dělí na sekundární, kdy je HT příznakem jiného onemocnění a primární, neboli idiopatickou. Vysoké riziko

sekundární HT je u dětí neobéznic, s negativní rodinnou anamnézou HT, mladších 6 let a s normální porodní hmotností. U starších, obézních dětí s údajem o HT v rodině a s anamnézou nízké porodní hmotnosti je vysoká pravděpodobnost primární HT. Znalost rizikových faktorů může napomoci v diagnostickém procesu (např. u dvouletého neobézního dítěte předpokládáme sekundární příčinu hypertenze s vysokou pravděpodobností). I když tato praxe není jednotná, na našem oddělení sekundární etiologii vylučujeme u všech dětí s nálezem HT bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost rizikových faktorů. Tabulka 1 shrnuje možné sekundární příčiny HT (2, 3).

Léčebnou modalitou první volby jsou režimová opatření obvykle na dobu 6 měsíců: pohybová aktivita, omezení soli, redukce tělesné váhy a stresu a zdravá strava obsahující dostatek ovoce a zeleniny. Medikamentózní terapie se zahajuje v následujících situacích:

- nedostatečný efekt režimových opatření
- Diabetes mellitus 1. typu
- chronické onemocnění ledvin
- 2. stupeň HT (TK ≥ 99 . percentil + 5 mmHg)
- symptomatická HT včetně postižení cílových orgánů (sítnice, levá srdeční komora, ledviny)

Jako léky první linie se doporučují inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin

Tab. 1. Příčiny sekundární hypertenze v dětském věku (zdroje Wyszyńska T et al. (7), Zieg J, Skálová S (2))

Etiologie	Příklady
Renoparenchymatózní (67,7 %)	Glomerulonefritidy Refluxní nefropatie Hereditární nefropatie
Renovaskulární (9,7 %)	Fibromuskulární dysplazie Neurofibromatóza typ 1 Komprese renální arterie tumorem Vaskulitidy
Kardiologická	Koarktace aorty (2 %)
Endokrinní	Hypertyreóza (5,1 %) Hypotyreóza Feochromocytom (1,7 %) Syndrom polycystických ovarií (2 %) Adrenokortikální hyperfunkce (1,7 %) Turnerův syndrom (1,2 %) Hyperaldosteronismus
Další	Hyperkalcemie (2,6 %) Nemoci CNS (3,7 %) Syndrom respirační tísně Kofein Některé návykové látky

(iACE), sartany, blokátory kalciových kanálů a thiazidová diuretika. β -blokátory se u dětí nedoporučují jako lék první volby, pokud k tomu není jasná indikace (2, 4).

V této kazuistice prezentujeme 3letého chlapce s těžkou hypertenzí, kterou diagnostikovala praktická lékařka pro děti a dorost (PLDD) při běžné preventivní prohlídce.

Kazuistika

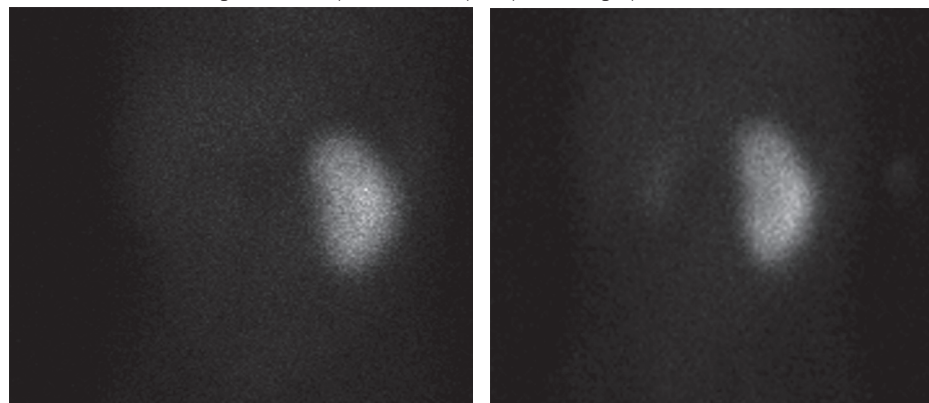
3letý chlapec byl přijat k hospitalizaci na oddělení dětské nefrologie pro náhodný nález závažné hypertenze (viz dále). Anamnesticky se jednalo o zdravého chlapce z 2. fyziologické gravidity narozeného spontánně záhlavím s porodní hmotností 3600 g a délkou 48 cm a normální porodní adaptací. Doposud prospíval, psychomotorický vývoj odpovídal věku. Ve 4 měsících byl hospitalizován na chirurgické klinice pro úraz břicha, který nastal při hře se starším bratrem. Hospitalizace proběhla bez komplikací a komplementární vyšetření (ultrazvuk (UZ) břicha a močový sediment) neprokázaly akutní vnitřní krvácení. Kontrola TK během pobytu na klinice neproběhla. Poté již hospitalizován nebyl a mimo preventivní kontroly u PLDD jej dlouhodobě nesledoval žádný specialista. V rodině se nikdo neléčil pro žádné chronické onemocnění mimo babičky z matčiny strany, které byla diagnostikovaná HT v dospělém věku.

Ve třech letech proběhla u chlapce běžná preventivní prohlídka u PLDD. Veškerá prováděná vyšetření byla zcela v pořádku kromě velmi vysokých hodnot krevního tlaku, které

byly naměřeny opakovaně (138/75 mmHg, 153/81 mmHg, 144/88 mmHg, 146/75 mmHg, 138/85 mmHg, 95. percentil 107/62 mmHg). Z tohoto důvodu PLDD zajistila časné kardiologické vyšetření a provedla základní vyšetření krve a moči s normálním nálezem (krevní obraz + diferenciální rozpočet, Na, K, Cl, urea, kreatinin, kyselina močová, ALT, AST, močový sediment) a domluvila UZ urotraktu, který byl zhodnocen jako fyziologický. Ošetřující kardiolog nepopsal žádnou patologii ani na echokardiografii ani na elektrokardiografii a doporučil dovyšetření dítěte za hospitalizace.

Fyzikální vyšetření při příjmu pacienta neprokázalo žádnou patologii, byla naměřena vysoká hodnota TK (147/98 mmHg) bez doprovodných klinických příznaků. Základní vyšetření krve (krevní obraz + diferenciální rozpočet, kompletní iontogram, jaterní testy, kreatinin, urea, CRP, cystatin C, glykemie, parathormon, fT4, TSH, kortizol) a moči (močový

sediment, protein kreatininový index, albumin kreatininový index, hodnoty Na, K, tubulární proteiny) neprokázaly žádnou patologii kromě lehce vyššího cystatinu C (1,2 mg/l – odpovídá glomerulární filtraci 77 ml/min/1,73 m²). Dále jsme odeslali do externí laboratoře vzorky k vyšetření plazmatického aldosteronu, plazmatické reninové aktivity (PRA), metanefrinu a normetanefrinu. Ze zobrazovacích metod byl předozadní snímek hrudníku a UZ nadledvin v normě, dopplerovské vyšetření renálních tepen bez známek stenózy. UZ ledvin prokázal menší pravou ledvinu (délka pravé ledviny 64 mm (10. percentil dle Dinkelova grafu) oproti 72 mm u levé ledviny) se zcela normální morfologií i echogenitou u obou ledvin. Vyšetření očního pozadí neprokázalo poškození sítnice v důsledku HT. Po odběrech jsme stejný den zahájili antihypertenzní terapii, na které se však nedařilo dostat TK pod kontrolu. Do 10 dní jsme dítěti nasadili postupně trojkombinaci amlodipin (5 mg) + ramipril (3,75 mg) + hydrochlorothiazid (25 mg) v maximálních dávkách a při hypertenzních špičkách (tedy prakticky po celou dobu) dostával opakovaně navíc nifedipin (5 mg) a ev. minoxidil (2,5 mg). I na této kombinaci antihypertenziv přetrvávala závažná HT. V průběhu navyšování terapie jsme obdrželi výsledky aldosteronu a PRA, které odpovídaly fyziologickým normám. Vyšetření vzácných příčin HT (hladina olova, 11-deoxykortizol, 11-deoxykortikosteron, 21-deoxykortizol, toxikologické vyšetření krve a moči k vyloučení úmyslné intoxikace dítěte) byly v normě. Vzhledem k diskrepanci velikosti ledvin na UZ jsme naplánovali statickou scintigrafii ledvin (^{99m}Tc-DMSA), která proběhla 10. den hospitalizace s nálezem zcela afunkční pravé ledviny (obrázek 1), což nás vedlo k podezření na re-

Obř. 1. Statická scintigrafie ledvin před (vlevo) a po (vpravo) angioplastice

noparenchymatózní HT. Následná dynamická scintigrafie ledvin ($^{99m}\text{Tc-MAG3}$) neprokázala poruchu odtoku kontrastní látky v levé ledvině a potvrdila prakticky afunkční pravou ledvinu. Další den (před nasazením β -blokátoru jako dalšího antihypertenziva) nám pracovnice laboratoře vyšetřující metanefrin a normetanefrin zavolala výsledek obou parametrů, které byly velmi zvýšené (normetanefrin 140 nmol/l při normě 0,3–0,79 a metanefrin 7 nmol/l při normě 0,14–0,54). Na základě tohoto výsledku jsme ustoupili od myšlenky renoparenchymatózní HT a po domluvě s onkologem jsme domluvili magnetickou rezonanci (MR) pánve a břicha s kontrastní látkou v celkové anestezii (CA) vzhledem k podezření na feochromocytom. Dále jsme zahájili terapii α -blokátorem (doxazosinem) (0,5 mg), který měl oproti ostatním antihypertenzivům významný efekt, což nás utvrdilo v podezření na feochromocytom (vzhledem k účinku katecholaminů, které mohou být feochromocytomem produkovány, na α -receptorech). Na tomto místě je třeba zdůraznit, že u feochromocytomu jsou zcela kontraindikovány β -blokátory před podáním α -blokátoru, protože mohou dále prohloubit závažnost HT (5). Chlapce jsme v dobrém stavu propustili do domácí péče před provedením MR, jeho TK dosahoval v den propuštění maximálně hodnoty 125/80 mmHg, stále měl tedy HT, i když ne tak významnou. MR v CA proběhla bez komplikací a neprokázala žádnou patologii, pouze menší pravou ledvinu s normální morfologií, což již pro nás byl známý výsledek. Negativní MR bohužel nevylučuje feochromocytom, proto jsme v dalším kroku plánovali provést MIBG scintigrafii. Stejný den nám ale opět volala pracovnice laboratoře vyšetřující metanefrin a normetanefrin, aby nám oznámila, že se stala laboratorní chyba a hodnoty obou parametrů byly daleko nižší (metanefrin – 1,107 nmol/l a normetanefrin – 3,357 nmol/l), přičemž tyto hodnoty zhodnotil onkolog jako normální. V našem diagnostickém procesu jsme se tedy vrátili na začátek a jako nejpravděpodobnější vysvětlení se jevila renoparenchymatózní HT způsobená hypoplastickou afunkční pravou ledvinou. V tomto případě by bylo vhodné provedení pravostranné nefrektomie jako terapie HT. Než jsme se ale uchýlili k tomuto výkonu, u chlapce jsme dále objednali MR aortografie ke zhodnocení potenciální stenózy aorty či

jejich odstupů, tedy včetně renálních arterií. Při tomto vyšetření stenóza nebyla popsána, vzhledem ke špatnému technickému provedení však byly obtížné hodnotitelné renální tepny. Vyšetření proběhlo dva měsíce od diagnózy HT, chlapec byl v té době na 4kombinaci antihypertenziv (ramipril (3,75 mg), amlodipin (5 mg), hydrochlorothiazid (25 mg) a doxazosin (1 mg) a hodnoty TK se pohybovaly na pomezí 95. percentilu.

Na základě jednotlivých vyšetření jsme s naprostou jistotou nemohli vyloučit renovaskulární příčinu HT (normální nález při dopplerovském vyšetření renálních tepen a fyziologická hodnota PRA nevylučuje stenózu renální arterie, MR aortografie navíc nebyla hodnotitelná). Proto jsme se rozhodli postupovat následovně: abychom měli jasně vyloučenou stenózu renální arterie, byla u chlapce provedena digitální subtrakční angiografie (DSA). Vyšetření prokázalo závažnou stenózu pravé arteria renalis, kterou se podařilo dilatovat pomocí balónkové angioplastiky (obrázek 2). Několik dní po výkonu byl patrný pokles TK a postupně bylo možno vysadit 2 léky (doxazosin a hydrochlorothiazid). Aktuálně se TK chlapec pohybuje v hodnotách mezi 75.–90. percentilem na dvojkombinaci antihypertenziv v maximální dávce (ramipril 3,75 mg, amlodipin 5 mg). Na kontrolní statické scintigrafii ledvin došlo k nepatrnému zlepšení funkce pravé ledviny (6% stranové funkce oproti 0%

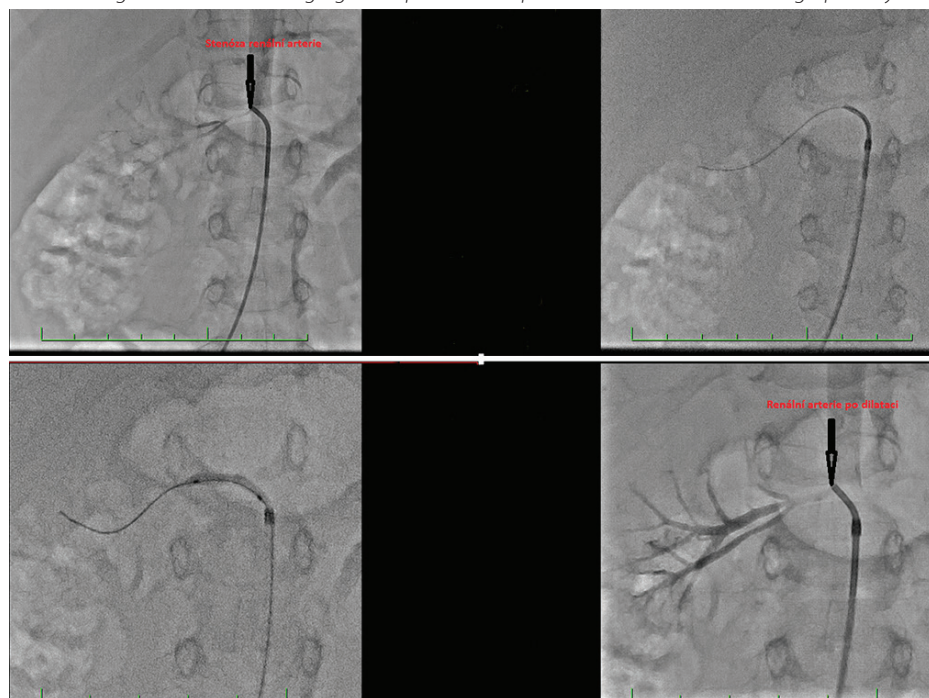
před angioplastikou) (obrázek 1). Takovou funkci však lze bohužel dále považovat jako prakticky nulovou. Vzhledem k přetrvávající potřebě medikace a nedostatečnému zlepšení funkce pravé ledviny bude chlapec dále prezentován na semináři kliniky dětské chirurgie k naplánování neakutní pravostranné nefrektomie.

Diskuze

Renovaskulární HT je v dětském věku vzácná na rozdíl od dospělé populace. Její prevalence u dětí s HT je udávána 5–10%. Jejím podkladem je stenóza renální arterie a následně snížený průtok krve do ledviny. To vede ke zvýšené produkci reninu juxtaglomerulárními buňkami, který aktivuje angiotenzin I z angiotenzinogenu. Ten je v další kroku metabolizován na angiotenzin II pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu. Angiotenzin II je silný vazokonstriktor sám o sobě a navíc stimuluje tvorbu aldosteronu, což dále vede k zadržování sodíku a vody (6, 7, 8).

Mezi diagnózy asociované se stenózou renálních tepen patří fibromuskulární dysplazie, některé syndromy (neurofibromatóza typ 1, Williamsův syndrom a další), vaskulitidy, vnější útlak renálních tepen (např. tumorem) a další. Více než 50% stenóz je bilaterálních. Poměrně častá je i kombinace stenózy renální arterie a dalších velkých tepen, a to včetně mid-aortic syndromu (9).

Obř. 2. Digitální subtrakční angiografie s provedením perkutánní transluminární angioplastiky



Stanovení diagnózy renovaskulární HT bývá často pozdní z důvodu chybné interpretace měřeného TK, kdy jsou vysoké hodnoty lékařem považovány za chybu měření. Je poté závažným pochybením takovou hodnotu řádně nezkontrolovat a to ideálně opakovaným měřením. HT bývá u renovaskulární etiologie většinou závažná a rezistentní na kombinovanou terapii. Tabulka č. 2 shrnuje situace, kdy je třeba zvažovat tuto etiologii.

Na našem pracovišti zahajujeme diagnostiku dopplerovským vyšetřením renálních tepen. Zde je potřeba mít na paměti, že falešně pozitivní i negativní výsledky nejsou vzácné, což lze vidět i v našem případě a při přetrvávající diagnostické nejistotě je vhodné provést další vyšetření. V diagnostice mohou dále napomoci CT a MR angiografie. Vzhledem k absenci ionizujícího záření je MR angiografie v dětském věku vhodnější, negativita vyšetření však nevylučuje diagnózu renovaskulární HT. Jako nej přesnější metoda je stále považovaná DSA, při které se zavede katétr přes femorální arterii do abdominální aorty a pomocí kontrastní látky se velmi přesně zobrazí případné stenózy. Toto vyšetření může být provedeno (i vzhledem k nutné CA) společně s katetrizací renálních žil k odběru vzorků krve ke zhodnocení plazmatického reninu. Pomocí DSA jsme schopni přesněji lokalizovat i stenózy drobnějších renálních tepen. V případě nálezu stenózy je léčebnou metodou volby perkutánní transluminální angioplastika (PTA), kterou lze provést přímo v průběhu vyšetření (9, 10).

Naše kazuistika hezky demonstuje, že diagnostický proces u dětí s HT není vždy jednoduchý a nemůžeme se plně spoléhat na výsledky jednotlivých neinvazivních vyšetření. U našeho pacienta nevzbudily podezření na stenózu renální arterie dopplerovské vyšetření

Tab. 2. Situace, kdy je třeba zvažovat stenózu renální arterie (zdroj Tullus K, et al. (9))

Závažná hypertenze
Nedostatečná kontrola hypertenze pomocí 2 a více antihypertenziv
Závažné klinické příznaky hypertenze (srdeční selhání, hypertenzní encefalopatie)
Syndrom asociován se stenózou renální arterie (neurofibromatóza typ 1)
Vaskulitida
Anamnéza předchozího insultu renální arterie (předchozí radiace, předchozí trombóza renální arterie)
Transplantovaná ledvina
Zvýšená plazmatická reninová aktivita nebo hypokalemie
Šest slyšitelný nad renální arterií

renálních tepen, MR aortografie ani normální hodnota PRA a až DSA, tedy invazivní výkon s nutností CA, prokázala závažnou stenózu. Naopak falešně vysoké hodnoty metanefrinu a normetanefrinu vzbudily velmi vysoké podezření na feochromocytom. Již v jednom z předchozích čísel jsme publikovali kazuistiku pacienta, u kterého falešně negativní a pozitivní výsledky komplementárních vyšetření zkomplikovaly celý diagnostický proces (11). Pokud máme důvodné podezření na nějakou diagnózu, neměli bychom se nechat odradit negativními výsledky předchozích vyšetření a dále pátrat s cílem diagnózu vyloučit se 100% jistotou. V tomto směru je vždy výhodné znát senzitivitu a specifitu jednotlivých vyšetření a význam těchto pojmů.

Při retrospektivním zhodnocení našeho postupu zůstává důležitou otázkou, jestli vůbec mělo smysl provést DSA, vzhledem k tomu, že nakonec budeme indikovat nefrektomii. Z našeho pohledu byla indikace DSA racionální. Pokud by chlapec měl levostrannou stenózu renální arterie, poté by pravostranná nefrektomie problém nevyřešila a pacient by zcela zbytečně podstoupil poměrně významný chirurgický výkon. Dalším argumentem byla samotná pravá ledvina, která kromě menší velikosti měla zcela normální echogenitu i morfologii, přičemž stranová funkce byla

nulová, což jsme považovali za neobvyklé. Nemohli jsme s naprostou jistotou vyloučit, že by dilatace případné stenózy nevedla k významnému zlepšení funkce ledviny. Na základě výše uvedených diagnostických nejistot jsme se rozhodli po opakovaných diskuzích včetně konzultace s radiology a urology provést DSA před definitivním rozhodnutím o nefrektomii.

Na závěr této kazuistiky bychom rádi zdůraznili přínos PLDD chlapce, která naměřené hodnoty brala vážně, nenechala se odradit zcela normálním fyzikálním vyšetřením a absencí klinických příznaků a pacienta odeslala časné na řádné vyšetření. PLDD tvoří první a nejdůležitější linii v celém diagnostickém procesu a díky její pohotovosti nevedla HT k závažným komplikacím.

Závěr

HT není diagnóza pouze dospělého věku, ale objevuje se i u pediatrických pacientů, a to v každé věkové kategorii. Náhodně zjištěnou HT je třeba vždy brát vážně a při přetrvávání vysokých hodnot TK pacienta časné odeslat na specializované pracoviště ke stanovení diagnózy a zahájení terapie. I přes negativitu komplementárních vyšetření zaměřených na některé onemocnění bychom jej neměli vylučovat, pokud na tuto nemoc máme důvodné podezření.

LITERATURA

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens. Suppl.* 2016;34(10):1887-1920.
2. Zieg J, Skálová S. Dětská nefrologie do kapsy. Praha: Mladá fronta; 2019.
3. Konopásek P, Zieg J, Janda J. Nízká porodní hmotnost, prematurita a chronické onemocnění ledvin. *Postgraduální nefrologie.* 2021;19(1):8-14.
4. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Prac-

- tice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904.
5. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(6):1915-1942.
6. Gill DG, Mendes de Costa B, Cameron JS, et al. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch. Dis. Child.* 1976;51(12):951-956.
7. Wyszyńska T, Cichocka E, Wieteska-Klimczak A, et al. A sin-

- gle pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatr.* 1992;81(3):244-246.
8. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular Hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2019;48(4):765-778.
9. Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al. Renovascular hypertension in children. *Lancet.* 2008;371(9622):1453-1463.
10. Roebuck DJ. Paediatric interventional radiology. *Imaging.* 2001;13(4):302-320.
11. Konopásek P, Holubová L, Zieg J. Neobvyklá příčina chronického zvracení. *Pediatr. praxi.* 2021;22(6):407-410.